

**NON-INVASIVE MEASUREMENT OF BLOOD GLUCOSE**

**Patent number:** DE69123448T  
**Publication date:** 1997-05-22  
**Inventor:** ROSENTHAL ROBERT (US); PAYNTER LYNN (US);  
MACKIE LINDA (US)  
**Applicant:** FUTREX INC (US)  
**Classification:**  
- international: **A61B5/145; A61B5/00; A61B5/1455; A61B5/1495;  
G01N21/27; G01N21/35; G01N33/487; A61B5/145;  
A61B; A61B5/00; G01N; G01N21/25; G01N21/31;  
G01N33/487; (IPC1-7): G01N21/35; A61B5/00;  
G01N21/31**  
- european: **A61B5/00R4; G01N21/35G; G01N33/487C**  
**Application number:** DE19916023448T 19910627  
**Priority number(s):** US19900544580 19900627; US19900565302 19900810;  
US19910682249 19910409; WO1991US04616  
19910627

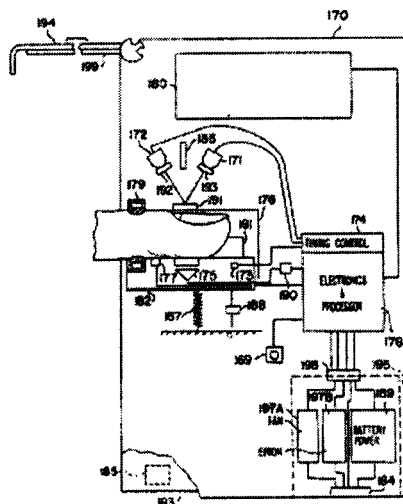
**Also published as:**

WO9200513 (A1)  
EP0536304 (A1)  
IE912231 (A1)  
EP0536304 (A4)  
EP0536304 (A0)

[more >>](#)[Report a data error here](#)

Abstract not available for DE69123448T  
Abstract of correspondent: **WO9200513**

Near-infrared quantitative analysis instruments (170) non-invasively measure blood glucose by analyzing near-infrared energy following interaction with venous or arterial blood, or transmission through a blood containing body part. A replaceable cartridge (195) stores data unique to an individual patient/user. The analysis instruments (170) are accurate and readily lend themselves to at-home testidiabetics. A method is also disclosed for easily and reliably custom calibrating near-infrared quantitative analysis instruments including obtaining a plurality of blood samples and blood glucose level measurements thereof at a predetermined time interval. These values are entered into the analysis instrument. Near-infrared optical measurements of the individual are simultaneously taken using the analysis instrument at another predetermined time interval. Calibration regression analysis is performed on the data to custom calibrate the analysis instrument which involves linearly interpolating the blood sample glucose measurements with the near-infrared optical recordings.



Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide



19 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

12 Übersetzung der  
europäischen Patentschrift

87 EP 0 536 304 B1

10 DE 691 23 448 T 2

51 Int. Cl.<sup>6</sup>:  
G 01 N 21/35  
A 61 B 5/00  
G 01 N 21/31

DE 691 23 448 T 2

21	Deutsches Aktenzeichen:	691 23 448.5
86	PCT-Aktenzeichen:	PCT/US91/04816
86	Europäisches Aktenzeichen:	91 913 253.0
87	PCT-Veröffentlichungs-Nr.:	WO 92/00513
86	PCT-Anmeldetag:	27. 6. 91
87	Veröffentlichungstag der PCT-Anmeldung:	9. 1. 92
87	Erstveröffentlichung durch das EPA:	14. 4. 93
87	Veröffentlichungstag der Patenterteilung beim EPA:	4. 12. 96
47	Veröffentlichungstag im Patentblatt:	22. 5. 97

30 Unionspriorität: 32 33 31  
27.06.90 US 544580 10.08.90 US 565302  
09.04.91 US 382249

73 Patentinhaber:  
Futrex Inc., Gaithersburg, Md., US

74 Vertreter:  
Grünecker, Kinkeldey, Stockmair & Schwanhäusser,  
Anwaltssozietät, 80538 München

84 Benannte Vertragsstaaten:  
AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IT, LI, LU, NL,  
SE

72 Erfinder:  
ROSENTHAL, Robert, D., Gaithersburg, MD 21227,  
US; PAYNTER, Lynn, H., Elkridge, MD 21227, US;  
MACKIE, Linda, H., Rockville, MD 20853, US

64 EINGRIFFSFREIE MESSUNG DER BLUTGLUKOSE

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patentamt inhaltlich nicht geprüft.

DE 691 23 448 T 2

EP 91 913 253.0

FUTREX, INC

Diese Erfindung betrifft Geräte und Verfahren zur nicht-invasiven, quantitativen Messung von Blutanalysestoffen, wie Blutglucose.

Informationen, die die chemische Zusammensetzung von Blut betreffen, werden verbreitet verwendet, um die Gesundheitseigenschaften von Menschen und Tieren abzuschätzen. Beispielsweise liefert die Analyse des Glucoseanteils von Blut eine Angabe über den gegenwärtigen Zustand des Stoffwechsels. Die Blutanalyse liefert durch die Erfassung von verschiedenen Substanzen oberhalb oder unterhalb normaler Werte eine unmittelbare Angabe der Gegenwart gewisser Arten von Krankheiten und Fehlfunktionen.

Das normale Verfahren zum Bestimmen der Blutchemie ist, daß eine Blutprobe (bspw. 5-10 ml) entnommen und ein oder mehrere übliche chemische Test durchgeführt werden. Diese Arten von Tests sind ziemlich teuer, verlangen eine Gruppe trainierter Techniker, um das Blut zu entnehmen und eine andere Gruppe von trainierten Technikern, um die chemischen Test auszuführen. Des weiteren stehen die Ergebnisse von Blutuntersuchungen häufig vor mehreren Stunden und manchmal sogar mehreren Tagen nicht zur Verfügung.

Kürzlich ist eine alternative Technologie (d.h. unabhängige Geräte) zur relativ schnellen Blutuntersuchung einer großen Anzahl von Personen eingeführt worden. Diese Geräte verwenden im allgemeinen eine viel kleinere Blutprobe (ungefähr 0,25 ml) von einem "Fingerstich". Diese kleine Blutprobe wird auf einen chemisch behandelten Träger aufgebracht und in das Gerät eingeführt. Diese Geräte liefern normalerweise entweder eine individuelle Analyse (bspw., Glucosewert) oder mehrere Analysen in wenigen Augenblicken. Diese Art von Geräten sind

unglücklicherweise ziemlich teuer, bspw. im Bereich von mehreren tausend Dollar.

Eine dritte Gruppe von Blutgeräten steht für den besonderen Zweck zur Verfügung, den Glucosewert bei Menschen mit Diabetes zu bestimmen. Diese Technologie verwendet auch eine kleine Probe von einem Fingerstich, und die Probe wird auf einem chemisch behandelten Träger angeordnet, der in eine tragbares, batteriebetriebenes Gerät eingeführt wird. Im allgemeinen liefern diese Geräte eine einzige Funktion, d.h., die Glucosemessung. Obgleich diese spezialisierten Geräte relativ preiswert sind (\$300 oder weniger sind typisch) müssen die Kosten des wegzuwerfenden Träger-"Stäbchen" berücksichtigt werden. Da einige Diabetespatienten eine Glucoseanalyse viermal oder häufiger pro Tag verlangen, können die Kosten über die Dauer eines Jahres beträchtlich werden.

Gegenwärtige Systeme zur Glucoseanalyse verlangen, daß Blut von dem Körper gewonnen wird, bevor die Analyse ausgeführt wird. Diese Blutentnahmeanforderung begrenzt die Anwendung solcher Untersuchung; viele Menschen, die daran interessiert sind, ihren Glucosewert zu kennen, sind abgeneigt, daß entweder ihr Finger gestochen wird oder daß Blutproben durch eine hypodermische Nadel genommen werden. Diese Abneigung oder Ängstlichkeit, eine Blutprobenentnahme zuzulassen, besteht wegen der Sorge der Möglichkeit einer Infektion, von Unbehagen (Schmerz) und allgemeiner Patientenangst.

Somit besteht ein großes Bedürfnis nach nicht-invasiven, analytischen Geräten und Verfahren, die im wesentlichen die gleiche Genauigkeit wie herkömmliche Blutglucosetests liefern würden. Des weiteren gibt es ein Bedürfnis nach einem nicht-invasiven, preiswerten Verfahren zur Messung der Glucose bei Diabetespatienten.

Eine quantitative Analyse im nahen Infrarot (manchmal hier einfach als "nahes-IR" bezeichnet) wird weit verbreitet auf

dem Gebiet der Landwirtschaft verwendet, um chemische Zusammensetzungen innerhalb eines Korns, von Ölsaaten und anderen landwirtschaftlichen Erzeugnissen zu bestimmen. Beispielsweise liefert nahe IR-Energie, die von der Oberfläche von feingemahlten Saaten und Körnern reflektiert wird, Informationen, die den Protein- und Feuchtigkeitsanteil betreffen. Bezüglich einer allgemeinen Einführung zur quantitativen Analyse im nahen Infrarot vergleiche man "An Introduction to Near-Infrared Quantitative Analysis", die von Robert D. Rosenthal bei dem jährlichen Treffen von 1977 der American Association of Cereal Chemists vorgetragen wurde. Die Technologie im nahen Infrarot ist ausgedehnt worden, um vollständig zerstörungsfreie Messungen zu erlauben, indem die Lichtdurchlässigkeit durch eine Probe verwendet wird, wie es in "Characteristics of Non-Destructive Near-Infrared Instruments for Grain and Food Products" von Robert D. Rosenthal auf dem Treffen des Japan Food Science Institute von 1986 vorgetragen worden ist. Obgleich dieses Durchlässigkeitsverfahren die Notwendigkeit vermeidet, die Probe fein zu mahlen, ist es nicht zur Verwendung geeignet, wo der Zugang zu zwei entgegengesetzten Oberflächen nicht verfügbar ist.

Ein Beispiel dieser Durchlässigkeitsmethode ist in US-A-4,621,643 (New, Jr. u.a., 1986) angegeben, das sich auf ein optisches Sauerstoffmeßgerät zum Bestimmen der Pulszahl und des Maßes der arteriellen Sauerstoffsättigung bezieht. Lichtenergie geht durch einen Anhang des Körpers, bspw. einen Finger hindurch, und trifft auf eine Erfassungseinrichtung, die auf einer Seite des Anhangs, der Lichtquelle gegenüber, angeordnet ist. Die Pulszahl und der gesättigte Sauerstoff werden aus Auslöschungskoeffizienten des Lichts bei den ausgewählten Wellenlängen berechnet.

Eine andere Methode der quantitativen Analyse im nahen Infrarot, wobei Wechselwirkungen im nahen Infrarot verwendet werden, wurde zur nicht-invasiven Messungen des Körperfettanteils entwickelt. Diese Methode ist in "A New Approach for the Esti-

mation of Body Composition: Infrared Interactance", Joan M. Conway u.a., The American Journal of Clinical Nutrition, 40: Dezember 1984 Seiten 1123-1230 beschrieben. Bei dieser nicht-invasiven Technik wird eine kleine optische Probe, die optischer Energie ermöglicht, in den Arm einzutreten, auf dem Bizeps angeordnet. Das prozentuale Körperfett des gesamten Körpers wird bestimmt, indem die Spektraländerung der von einem Bereich nahe dem Lichteintrittspunkt zurückgebrachten Energie gemessen wird.

Eine Begrenzung der Meßgeräte im nahen Infrarot für die Blutglucose ist, daß von jedem verlangt werden mag, für jeden einzelnen Benutzer einzeln kalibriert zu werden. Die Notwendigkeit einer einzelnen Benutzerkalibrierung ergibt sich aus der unterschiedlichen Kombination von Wasserwert, Fettwert und Proteinwert bei verschiedenen Einzelpersonen, die Änderungen bei der Energieabsorption hervorrufen. Da die Glucosemenge in dem Körper weniger als ein Tausendstel dieser anderen Bestandteile ist, machen Änderungen dieser Bestandteile die unter den Menschen vorhanden sind, eine allgemeine Kalibrierung unwahrscheinlich.

Das gegenwärtige Verfahren zur Benutzerkalibrierung von Blutglucosemeßgeräten im nahen Infrarot ist, eine Invitrotechnik zu verwenden, die verlangt, Blut von der Einzelperson zu entnehmen, und ein automatisches Gerät zu haben, den Glucosewert dieses Bluts zu messen. Solche Invitromessungen werden typischerweise entweder mit dem im Handel erhältlichen Biostator oder dem experimentellen Kowarski Continuous Monitor ausgeführt. Jedes der obigen Geräte verlangt, daß ein Katheter in den Menschen eingeführt und Blut während einer Dauer von einer bis zu zwei Stunden entnommen wird. Obgleich eine solche Methode machbar ist, bürdet sie dem Arzt und der medizinischen Einrichtung eine merkliche neue Last auf, ausreichend Zeit, Platz und Ausrüstung zu haben, damit Geräte auf diese Weise kalibriert werden können.

US-A-4805623 offenbart ein quantitatives Analysegerät im nahen Infrarot und ein nicht-invasives Verfahren zur quantitativen Analyse, die die Merkmale des Oberbegriffs des Anspruchs 1 bzw. 5 haben.

US-A-4882492, US-A-4883953 und WO-A-91/11136 und WO-A-90/07905 (die einen Teil des Standes der Technik gemäß Artikel 54(3) und (4) EPÜ umfassen), offenbaren jeweils ein Gerät und ein Verfahren zur quantitativen Analyse von Blutglucose im nahe Infrarot.

Gemäß der vorliegenden Erfindung wird ein quantitatives Analysegerät (10) im nahen Infrarot zur nicht-invasiven Messung von Blutglucose im Blut geschaffen, das in einem Körperteil einer Person vorhanden ist, umfassend:

(a) eine Einleiteinrichtung einschließlich einer Energiequelle (16, 16') im nahen Infrarot zum Einleiten von Energie im nahen Infrarot in Blut, das in einem Körperteil einer Person vorhanden ist;

(b) eine Erfassungseinrichtung (28), die Energie im nahen Infrarot erfaßt, die aus dem Körperteil austritt;

(c) eine Positionierungseinrichtung (20), mit der sowohl die Einleiteinrichtung (16, 16') für nahes Infrarot als auch die Erfassungseinrichtung (28) nahe an den Körperteil angrenzend positioniert werden; und

(d) eine Verarbeitungseinrichtung (34), die ein erstes elektrisches Signal, das durch die Erfassungseinrichtung (28) erzeugt wird, zu einem zweiten Signal verarbeitet, das die Menge an Glucose anzeigt, die in dem Blut der Person vorhanden ist, dadurch gekennzeichnet, daß die Verarbeitungseinrichtung das erste Signal entsprechend einer Formel verarbeitet, die einen Temperaturterm  $K_2 T_s$  enthält, wobei  $T_s$  für die lokale Oberflächentemperatur des genannten Körperteils steht und  $K_2$  eine Ka-

librierungskonstante ist, und wobei es sich bei der Formel um eine der folgenden handelt:

$$C = K_0 + K_1 [\log 1/I_A - \log 1/I_B] + K_2 T_S \quad (i)$$

worin C die in dem Blut vorhandene Glucosekonzentration ist,  $K_0$  eine Schnittkonstante  $K_1$ , die Liniensteigung ist

$$[\log 1/I_A - \log 1/I_B],$$

und  $\log 1/I_A$  und  $\log 1/I_B$  jeweils einen optischen Dichtewert bei den entsprechenden Wellenlängen A und B darstellen;

$$C = K_0 + K_1 [\log 1/I_A - 2 \log 1/I_B + \log 1/I_C] + K_2 T_S \quad (ii)$$

worin  $K_1$  die Liniensteigung ist

$$[\log 1/I_A - 2 \log 1/I_B + \log 1/I_C]$$

wo  $1/I_C$  einen optischen Dichtewert bei der Wellenlänge C darstellt, und C,  $K_0$ ,  $\log 1/I_A$  und  $\log 1/I_B$  wie in der Formel (i) definiert sind;

$$C = K_0 + K_1 \frac{[\log 1/I_A - \log 1/I_B]}{[\log 1/I_D - \log 1/I_E]} + K_2 T_S \quad (iii)$$

worin  $K_1$  die Liniensteigung ist

$$\frac{[\log 1/I_A - \log 1/I_B]}{[\log 1/I_D - \log 1/I_E]}$$

wo  $\log 1/I_D$  und  $\log 1/I_E$  jeweils einen optischen Dichtewert bei entsprechenden Wellenlängen D und E darstellen, und C,  $K_0$ ,  $\log 1/I_A$  und  $\log 1/I_B$  wie in Formel (i) definiert sind; oder



$$C = K_0 + K_1 \frac{[\log 1/I_A - 2*\log 1/I_B + \log 1/I_C]}{[\log 1/I_D - 2*\log 1/I_E + \log 1/I_F]} + K_2 T_s \quad (iv)$$

worin  $K_1$  die Liniensteigung ist von

$$\frac{[\log 1/I_A - 2*\log 1/I_B + \log 1/I_C]}{[\log 1/I_D - 2*\log 1/I_E + \log 1/I_F]}$$

wo  $\log 1/I_C$ ,  $\log 1/I_D$ ,  $\log 1/I_E$  und  $\log 1/I_F$  jeweils einen optischen Dichtewert bei entsprechenden Wellenlängen C, D, E und F darstellen, und C,  $K_0$ ,  $\log 1/I_A$  und  $\log 1/I_B$  wie in Formel (i) definiert sind.

Die vorliegende Erfindung schafft auch ein nicht-invasives Verfahren zur quantitativen Analyse von Blutglucose im Blut einer Person, umfassend:

(a) Einleiten wenigstens eines Paares von Wellenlängen mit Energie im nahen Infrarot von einer Quelle (16, 16') von Energie im normalen Infrarot in das Blut in einem Körperteil der Person, wobei das Paar Wellenlängen in dem Bereich von 600 bis ungefähr 1100 Nanometer liegt;

(b) Erfassen von Energie im nahen Infrarot, die aus der Person austritt, mit einer Erfassungseinrichtung (28), die beim Erfassen von Energie, die aus der Person austritt, ein erstes Signal erzeugt; und

(c) Verarbeiten des ersten Signals, um ein zweites Signal zu erzeugen, das die Menge an Glucose anzeigt, die im Körper der Person vorhanden ist,

dadurch gekennzeichnet,

daß erste Signal gemäß einer Formel verarbeitet wird, die einen Temperaturterm  $K_2 T_s$  einschließt, worin  $T_s$  für die lokale Oberflächentemperatur des Körperteils steht und  $K_2$  eine Kalibrationskonstante ist, und wobei es sich bei der Formel um eine der folgenden handelt:

$$C = K_0 + K_1 [\log 1/I_A - \log 1/I_B] + K_2 T_s \quad (i)$$

worin  $C$  die in dem Blut vorhandene Glucosekonzentration ist,  $K_0$  eine Schnittkonstante,  $K_1$  die Liniensteigung von

$$[\log 1/I_A - \log 1/I_B],$$

und  $\log 1/I_A$  und  $\log 1/I_B$  jeweils einen optischen Dichtewert bei den entsprechenden Wellenlängen  $A$  und  $B$  darstellen;

$$C = K_0 + K_1 [\log 1/I_A - 2 \cdot \log 1/I_B + \log 1/I_C] + K_2 T_s \quad (ii)$$

worin  $K_1$  die Liniensteigung ist von

$$[\log 1/I_A - 2 \cdot \log 1/I_B + \log 1/I_C]$$

wo  $1/I_C$  einen optischen Dichtewert bei der Wellenlänge  $C$  darstellt, und  $C$ ,  $K_0$ ,  $\log 1/I_A$  und  $\log 1/I_B$  wie in der Formel (i) definiert sind;

$$C = K_0 + K_1 \frac{[\log 1/I_A - \log 1/I_B]}{[\log 1/I_D - \log 1/I_E]} + K_2 T_s \quad (iii)$$

worin  $K_1$  die Liniensteigung ist von

$$\frac{[\log 1/I_A - \log 1/I_B]}{[\log 1/I_D - \log 1/I_E]}$$

wo  $\log 1/I_D$  und  $\log 1/I_E$  jeweils einen optischen Dichtewert bei entsprechenden Wellenlängen D und E darstellen, und C,  $K_0 \log 1/I_A$  und  $\log 1/I_B$  wie in Formel (i) definiert sind; oder

$$C = K_0 + K_1 \frac{[\log 1/I_A - 2 \log 1/I_B + \log 1/I_C]}{[\log 1/I_D - 2 \log 1/I_E + \log 1/I_F]} + K_2 T_S \quad (iv)$$

worin  $K_1$  die Liniensteigung ist von

$$C = K_0 + K_1 \frac{[\log 1/I_A - \log 1/I_B]}{[\log 1/I_D - \log 1/I_E]} + K_2 T_S + K_3 T_A \quad (iv)$$

$$\frac{[\log 1/I_A - 2 \log 1/I_B + \log 1/I_C]}{[\log 1/I_D - 2 \log 1/I_E + \log 1/I_F]}$$

wo  $\log 1/I_C$ ,  $\log 1/I_D$ ,  $\log 1/I_E$  und  $\log 1/I_F$  jeweils einen optischen Dichtewert bei den entsprechenden Wellenlängen C, D, E und F darstellen, und C,  $K_0$ ,  $\log 1/I_A$  und  $\log 1/I_B$  wie in Formel (i) definiert sind, oder

$$C = K_0 + K_1 \frac{[\log 1/I_A - \log 1/I_B]}{[\log 1/I_D - \log 1/I_E]} + K_2 T_S + K_3 T_A \quad (v)$$

worin  $K_1$  die Liniensteigung ist von

$$\frac{[\log 1/I_A - \log 1/I_B]}{[\log 1/I_D - \log 1/I_E]}$$

$K_3$  ist eine Kalibrierungskonstante,  $\log 1/I_D$  und  $\log 1/I_E$  stellen jeweils einen optischen Dichtewert bei entsprechenden Wellenlängen D und E,  $T_A$  stellt die Umgebungstemperatur des genannten Geräts dar, und C,  $K_0$ ,  $\log 1/I_A$  und  $\log 1/I_B$  sind wie in Formel (i) definiert.

Einige dieser erfindungsgemäßen Verfahren verwenden das Prinzip der Durchlässigkeit im nahen Infrarot, während andere das Prinzip der Wechselwirkung im nahen Infrarot verwenden.

Das Analysegerät kann aus einem geringgewichtigen, von Hand gehaltenen Gerät einschließlich einer Basisgehäuseeinheit und einer austauschbaren Patroneneinrichtung bestehen, die an der Basiseinheit eingreift. Die austauschbare Patrone schließt eine Speichereinrichtung zum Speichern von Daten ein, die mit einem bestimmten Patienten und der bestimmten Basiseinheit zugeordnet sind, und kann auch die Stromquelle für das Analysegerät einschließen. Die in der austauschbaren Patrone gespeicherten Daten können eine Reihe von Glucosemessungen und Kalibrationskonstanten einschließen, die für den einzelnen Benutzer nach Maß kalibriert sind.

Mit der vorliegenden Erfindung ist ein preiswertes Verfahren und eine Einrichtung zum Bereitstellen einer Benutzerkalibration für Geräte im nahen Infrarot zur Messung der Blutglucose verbunden, das umfaßt, eine Mehrzahl von Blutproben von einer Person in vorbestimmten Zeitintervallen und während einer vorbestimmten Zeitdauer zu erhalten. Die Blutglucosemessungen werden für jede Blutprobe erhalten und in das Nahinfrarot-Gerät eingegeben. Nicht-invasive optische Absorptionsmessungen im nahen Infrarot werden begleitend durch einen Körperteil der Person zu einem zweiten vorbestimmten Zeitintervall genommen und in dem Analysegerät aufgezeichnet. Eine Kalibrationsregressionsanalyse wird dann ausgeführt, wobei eine Einrichtung zu linearen Interpolation der Blutprobenglucosemessungen mit den optischen Messungen im nahen Infrarot verwendet wird, um

das Nahinfrarot-Gerät für die Person gebrauchsmäßig zu kalibrieren.

Wenn die vorliegende Erfindung ausgeführt wird, können Kalibritationsfehler, die sich aus Änderungen der Hauttemperatur einer Einzelperson ergeben, ausgeglichen werden. Diese Technik enthält, eine Änderung bei der Hauttemperatur der Einzelperson zu erzeugen, während die nicht-invasiven Blutglucosemessungen im nahen Infrarot erhalten werden. Die Temperatur der Einzelperson wird dadurch gezwungen, während des Kalibritationsvorgangs einen sinnvollen Temperaturbereich zu haben.

Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung werden nun nur in beispielhafter Weise unter Bezugnahme auf die beigefügten Zeichnungen beschrieben, in denen:

Fig. 1 eine teilweise, schematische Seitenansicht eines Nahinfrarot-Geräts zur quantitativen Blutanalyse ist, auf das sich die vorliegende Erfindung bezieht;

Fig. 2A und 2B sind schematische Teilseitenansichten von alternativen Ausführungsformen von Nahinfrarot-Geräten zur quantitativen Analyse sind;

Fig. 3 eine Seitenansicht einer Lokalisierungseinrichtung zur Verwendung mit dem Gerät ist, das in Fig. 1 gezeigt ist;

Fig. 4 eine Ausführungsform zur Ausführung des erfindungsgemäßen Verfahrens darstellt;

Fig. 5A und 5B zwei bekannte Ausgestaltungen zum Einschalten von Filtern in einen Lichtweg sind;

- Fig. 6 eine Auftragung von  $\log (1/I)$  als Funktion der Wellenlänge ist;
- Fig. 7 eine Wellensuchstudie mittels einer Auftragung des Korrelationskoeffizienten als Funktion der Wellenlänge ist;
- Fig. 8  
und 9 Auftragungen des Korrelationskoeffizienten als Funktion der Wellenlänge für die ersten Ableitungsgleichungen darstellen;
- Fig. 10  
und 11 Auftragungen von Korrelationskoeffizienten als Funktion der Wellenlänge für die zweiten Ableitungsgleichungen darstellen;
- Fig. 12 eine Auftragung von  $\log (1/I)$  als Funktion der Wellenlänge ist, die die Energieabsorption im nahen Infrarot durch Wasser darstellt;
- Fig. 13 eine Auftragung von  $\log (1/I)$  als Funktion der Wellenlänge ist, die zwei Meßwellenlängen darstellt, die ein Wasserband übergreifen;
- Fig. 14 darstellt, daß sich die Energieabsorption von Wasser mit der Temperatur ändert;
- Fig. 15 ein Differenzspektrum der Glucoseabsorption von Energie im nahen Infrarot in dem Körper darstellt;
- Fig. 16 eine Auftragung der Korrelation als Funktion der Wellenlänge ist, wobei die Wirkung eines Temperaturterms in der linearen Regressionsgleichung dargestellt ist;

Fig. 17 eine Auftragung der mittleren Wellenlängen und der Korrelation als Funktion des Abstandes zwischen der Wellenlänge "A" und "B" ist;

Fig. 18A-D Gruppen von Höchstwerten, die der Form einer Korrelation entsprechen, als Funktion der Wellenlängenkurve darstellen;

Fig. 19 ein nicht-invasives Glucosemeßgerät gemäß einer anderen Ausführungsform der vorliegenden Erfindung darstellt;

Fig. 20 ein nicht-invasives Glucosemeßgerät gemäß einer anderen Ausführungsform der vorliegenden Erfindung darstellt;

Fig. 21 ein von Hand gehaltenes, nicht-invasives Glucosemeßgerät gemäß einer anderen Ausführungsform der vorliegenden Erfindung darstellt;

Fig. 22 eine Unteransicht des nicht-invasiven Glucosemeßgeräts der Fig. 21 darstellt;

Fig. 23 eine schematische Darstellung einer austauschbaren Patrone gemäß der vorliegenden Erfindung zeigt;

Fig. 24A-D Auftragungen von offiziellen Laborglucosewerten als Funktion der Glucosewerte des Nahinfrarot-Geräts sind, wobei die Möglichkeit der Extrapolationsfehler dargestellt ist;

Fig. 25A und 25B Fingereinsätze unterschiedlicher Größe für das Glucosemeßgerät zeigen;

- Fig. 26 ein nicht-invasives, interaktives Glucosemeßgerät gemäß einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung zeigt;
- Fig. 27 eine Seitenansicht des interaktiven Geräts der Fig. 26 zeigt;
- Fig. 28 ein Flußdiagramm ist, das das Verfahren zur Benutzerkalibrierung des Nahinfrarot-Analysegeräts zur Messung von Blutglucosewerten gemäß der vorliegenden Erfindung darstellt;
- Fig. 29 eine schematische Darstellung der Benutzerkalibrierungsinstrumentierung gemäß einem anderen Gesichtspunkt der vorliegenden Erfindung zeigt;
- Fig. 30 eine schematische Darstellung der Benutzerkalibrierungsinstrumentierung gemäß einem anderen Gesichtspunkt der vorliegenden Erfindung zeigt; und
- Fig. 31 eine graphische Darstellung ist, die die Energieabsorption von Wasser im nahen Infrarot als eine Funktion der Temperatur zeigt.

Gemäß einer Ausführungsform verwendet die Erfindung das Prinzip der Lichtwechselwirkung, um nicht-invasiv den Blutglucosewert zu messen, indem ein optischer Sender und eine Erfassungseinrichtung auf der Hautoberfläche nahe entweder einer Arterie oder einer Vene angeordnet werden. Alternativ verwendet die Erfindung das Prinzip des Lichtdurchgangs durch einen Bereich des Körpers, der eine relativ gleichförmige Blutdurchströmung aufweist, um nicht-invasiv die Blutglucose zu messen.

Im allgemeinen sind die Arterien und Venen des menschlichen Körpers tief in dem Körper vergraben, um sie gegenüber einer möglichen Verletzung zu schützen. An gewissen Stellen des Körpers jedoch sind diese blutführenden Gefäße nahe der Hautober-



fläche. Diese gilt insbesondere für die Venen. Einige Beispiele solcher Stellen sind die Beuge des Ellbogens, das Handgelenk, die Rückseite der Hand und der Nasenrücken. Da die Konzentration der Glucose relativ sowohl in den Venen als auch in den Arterien konstant ist, können mit beiden von ihnen gültige Messungen erhalten werden. Da jedoch die Venen im allgemeinen näher an der Hautoberfläche sind, sind sie üblicherweise der besser Kandidat für nicht-invasive Messungen.

Die Fingerspitze ist eine andere Stelle, die besonders gut zur Ausführung von Blutmessungen mit Licht im nahen Infrarot geeignet ist. Die Blutzufuhr wird in der Fingerspitze verteilt und somit haben geringe Änderungen bei der Anordnung eines Senders im nahen Infrarot oder einer Erfassungseinrichtung keine tiefgreifende Wirkung auf die Meßergebnisse.

Gemäß einer Ausführungsform der Erfindung, die Analysetechniken mit Wechselwirkung im nahen Infrarot verwendet, gelangt Lichtenergie im nahen Infrarot bei Bandbreiten, die zu einer oder mehreren, interessierenden Wellenlängen zentriert sind, durch die Haut und die Bindegewebe und in ein Blutgefäß einer Person. Ein Teil der Energie tritt von dem Blutgefäß der untersuchten Person wieder aus und wird durch eine Erfassungseinrichtung bestimmt. Nach einer Verstärkung des von der Erfassungseinrichtung erzeugten Signals wird der verstärkte Ausgang zu einem Ausgangssignal verarbeitet, das die Glucosemenge in dem Blut der Person angibt. Das Ausgangssignal steuert eine Anzeigeeinrichtung an, um eine sichtbare Anzeige des Blutglucosegehalts zu liefern.

Gemäß einer anderen Ausführungsform der Erfindung, die Analysetechniken mit Durchlässigkeit im nahen Infrarot verwendet, wird Lichtenergie im nahen Infrarot bei Bandbreiten, die um eine oder mehrere interessierende Wellenlängen zentriert sind, durch einen blutenthaltenden Bereich des Körpers einer untersuchten Person hindurch übertragen. Die Energie im nahen Infrarot tritt von der untersuchten Person aus, im allgemeinen

der Quelle im nahen Infrarot gegenüberliegend, und wird von einer Erfassungseinrichtung erfaßt. Nach der Verstärkung des von der Erfassungseinrichtung erzeugten Signals wird der verstärkte Ausgang zu einem Ausgangssignal verarbeitet, das die Glucosemenge in dem Blut der Person angibt.

Bei einer Ausführungsform, die eine Wechselwirkung im nahen Infrarot verwendet, ist das gesamte Analysegerät einschließlich der Quelle im nahen Infrarot, des Senders, der Erfassungseinrichtung, des Verstärkers, der Datenverarbeitungsschaltung und der Auslese in einer geringgewichtigen, von Hand gehaltenen Einheit enthalten. Vergleiche Fig. 1. Infrarot-leuchtdioden, die in einer Kammer der Einheit angeordnet sind, sind fokussiert, um Energie im nahen Infrarot vorgewählter Wellenlänge(n) zu bspw. einer Hauptvene des Handgelenks zu übertragen. Die Energie im nahen Infrarot wechselwirkt mit den Bestandteilen des venösen Bluts und wird von der Vene zurück-  
ausgesandt. Eine Erfassungseinrichtung, die in einer zweiten Kammer der Einheit untergebracht ist, wird entlang der Vene in einem Abstand (1) von dem Sender angeordnet und sammelt diese Energie. Das erfaßte Signal wird verstärkt und datenmäßig zu einem Signal verarbeitet, das die Menge der Glucose in dem Blut angibt. Dieses Signal wird dann einer Ausleseeinrichtung (vorzugsweise einer digitalen Auslese) zur Aufzeichnung durch einen Techniker oder zur direkten Analyse durch einen Arzt oder die Person zugeführt.

Andere Geräte im nahen Infrarot, wie die optische Sonde und verbundene Instrumentierung, die in US-A-4,633,087 (Rosenthal) beschrieben sind, sind in der Praxis der vorliegenden Verfahren zweckmäßig, bei denen eine Wechselwirkung im nahen Infrarot verwendet wird, um quantitativ Blutglucosewerte zu messen.

Diese Ausführungsform kann eine Lokalisierungseinrichtung verwenden, die besonders angepaßt ist, damit der Benutzer das oben erörterte Wechselwirkungsgerät genau entlang einer Vene anordnet. Die Lokalisierungseinrichtung erlaubt, daß die Haut

markiert wird, um sicherzustellen, daß wiederholte Messungen an derselben Stelle vorgenommen werden.

In dem geringgewichtigen, von Hand gehaltenen Wechselwirkungsanalysegerät 10, das in Fig. 1 dargestellt ist, ist eine oder mehrere Einrichtungen eingeschlossen, um wenigstens eine Punktquelle von Energie im nahen Infrarot einer vorbestimmten, interessierenden Bandbreite zu liefern, die in einer ersten Kammer 30 des Geräts 10 angeordnet wird. Die Punktquelleneinrichtung im nahen Infrarot wird so angeordnet, daß Energie im nahen Infrarot, die von der Punktquelleneinrichtung ausgesandt wird, durch die Linse 12 durch das Fenster 14 hindurch und auf die Haut der untersuchten Person fokussiert wird. Die Punktquelleneinrichtung im nahen Infrarot kann eine oder eine Mehrzahl von Infrarotleuchtdioden umfassen. Zwei solcher Infrarotleuchtdioden 16, 16' sind in der in Fig. 1 dargestellten Ausführungsform sichtbar. In anderen Ausführungsformen, die eine Mehrzahl von Infrarotleuchtdioden verwenden, können drei oder vier oder mehrere Infrarotleuchtdioden als die Punktquelleneinrichtung verwendet werden.

Statt einer mühsamen Kennzeichnung und Sortierung von jeder Infrarotleuchtdiode können enge, optische Bandpaßfilter (wie in Fig. 1 schematisch gezeigt) zwischen den Infrarotleuchtdioden und der Linse 12 vorgesehen werden. Gemäß dieser Ausführungsform wird ein Filter 23 zwischen jeder Infrarotleuchtdiode und Linse 12 zum Filtern der nahen Infrarotstrahlung angeordnet, die von jeder Infrarotleuchtdiode ausgeht, und dadurch kann ein enges Band an Strahlung im nahen Infrarot vorbestimmter Wellenlänge durch das Filter und die Linse 12 hindurchgehen. Die Verwendung von engen, optischen Bandpaßfiltern schafft eine spezifische Wellenlängenauswahl unabhängig von der Mitte der Wellenlängen der bestimmten Infrarotleuchtdioden, die verwendet werden. Messungen können innerhalb der halben Leistungsbandbreite der Infrarotleuchtdioden oder alternativ außerhalb der halben Leistungsbandbreite der Infrarotleuchtdioden vorgenommen werden, wie es in US-A-4,286,327

geoffenbart ist. Die Fig. 5A und 5B stellen zwei andere, bekannte Ausgestaltungen zum Anordnen von Filtern 23' bzw. 23" in einem Lichtweg dar. Die Lichtquelle in Fig. 5A und 5B kann entweder eine Lichtbirne 17 bzw. 17' oder eine oder mehrere Infrarotleuchtdioden sein.

Eine optische Erfassungseinrichtung, die schematisch in Fig. 1 dargestellt und mit dem Bezugszeichen 28 bezeichnet ist, ist in einem unteren Endabschnitt 42 einer zweiten Kammer 40 im Gehäuse 20 angeordnet. Die innere Wand 22 ist zwischen der Erfassungseinrichtung 28 und einem Beleuchtungsabschnitt 30 angeordnet, wodurch eine optisch isolierende Maske geschaffen wird, die verhindert, daß nahe Infrarotstrahlung von der Punktquelleneinrichtung und/oder Linse 12 unmittelbar auf die Erfassungseinrichtung 28 auftrifft. Die optische Erfassungseinrichtung 28 im nahen Infrarot erzeugt ein elektrisches Signal, wenn Strahlung im nahen Infrarot durch sie erfaßt wird.

Die optische Erfassungseinrichtung 28 ist mit dem Eingang eines elektrischen Signalverstärkers 32 durch eine geeignete, elektrische Leitungseinrichtung 33 verbunden. Der Verstärker 32 kann eine preisgünstige, integrierte Signalverstärkerschaltung (IC) sein, und verstärkt Signale, die erzeugt werden, wenn Energie im nahen Infrarot auf die Erfassungseinrichtung 28 trifft. Der Ausgang des Verstärkers 32 wird einem Steuerungs/Datenprozessor und einer Anzeigeansteuerungseinrichtung 34 zugeführt, die ein Signal für die Ausleseeinrichtung 36 liefert. Die Ausleseeinrichtung 36 kann eine digitale Anzeige haben, um unmittelbar die in dem Blut der Person vorhandene Glucosemenge anzuzeigen.

Die Ausführungsform der Fig. 1 enthält ein optisches Filter 29 zum Abschirmen aller, außer der erwünschten Energie im nahen Infrarot von der Erfassungseinrichtung 28. Das Filter 29 und Fenster 14 sind zur unmittelbaren Berührung der Haut der untersuchten Person angeordnet. Ein optisch klares Fenster kann

statt des Filters 29 verwendet werden, wenn es erwünscht ist, und statt der Fensteröffnung 14.

Wie es früher angegeben worden ist, verwendet die in Fig. 1 dargestellt Ausführungsform das Prinzip der Wechselwirkung im nahen Infrarot zur quantitativen Analyse. Bei der Wechselwirkung wird Licht von einer Quelle durch ein lichtundurchlässiges Element von einer Erfassungseinrichtung so abgeschirmt, daß nur Licht, das mit der Person gewechselgewirkt hat, erfaßt wird.

Bei der Verwendung wird das Analysegerät 10 so angeordnet, daß seine flache Unterfläche auf der Haut unmittelbar oberhalb der Hauptvene des Handgelenks einer untersuchten Person ruht. Licht bei den ausgewählten Wellenlängen, das von dem Gerät austritt, wechselwirkt mit dem venösen Blut der Person und wird durch die Erfassungseinrichtung 28 erfaßt. Die Erfassungseinrichtung 28 erzeugt ein elektrisches Signal, das verarbeitet wird, wie es oben beschrieben wurde.

Eine genaue Analyse wird erleichtert, wenn der Benutzer den Sender und das Erfassungseinrichtungsfiler (oder Fenster) unmittelbar über der markanten Vene des Handgelenks anordnet. Die in Fig. 3 dargestellte Anordnungseinrichtung vereinfacht dieses Vorgehen. Die Einrichtung 50 ist aus bspw. einem Kunststoffmaterial konstruiert und hat eine Gesamtlänge L, die gleich der Länge L des Analysegeräts der Fig. 1 ist. Zwei Löcher 51 sind in der Einrichtung vorhanden und sind in der gleichen Beziehung wie 14 und 29 in Fig. 1 auf der Mittellinie 52 mit einem Abstand  $l$  voneinander angeordnet, der dem Abstand  $l$  der Fig. 1 entspricht. Die Löcher 51 erlauben die Beobachtung der markanten Vene. Wenn die Einrichtung auf dem Handgelenk angeordnet wird und die Vene in jedem Loch 51 zentriert ist, wird das Handgelenk an den Kerben 53 (bspw. mit einem Stift mit einer Filzspitze) markiert. Die Anordnungseinrichtung wird dann entfernt und durch das Analysegerät 10 mit der

Sicherheit ersetzt, daß das Gerät richtig über der Vene angeordnet wird.

Ein alternatives Vorgehen zur Ausführung des erfindungsgemäßen Verfahrens wird durch die Verwendung von optischen Faserlichtsonden ausgeführt, wie es in Fig. 4 gezeigt ist. Diese Sonden sind mit einem Nahinfrarot-Analysegerät verbunden, wie das im Handel erhältliche TREBOR-70 Abtastspektrophotometer, das angepaßt worden ist, ein Signal zur Glucoseanalyse zu verarbeiten. Eine Sonde 60 wird über der markanten Vene angeordnet und sendet Energie der erwünschten Wellenlänge(n) im nahen Infrarot. Die Energie im nahen Infrarot wechselwirkt mit den Blutbestandteilen und wird durch eine zweite Sonde 62 gesammelt, die über der Vene in einer kurzen Entfernung  $\ell$  von der ersten Sonde 60 angeordnet ist. Eine mit dem Analysegerät verbundene Erfassungseinrichtung liefert ein elektrisches Signal, das verarbeitet wird, wie es oben angegeben wurde, um die Blutglucose betreffende, quantitative Informationen aufzuzeigen.

Es ist herausgefunden worden, daß eine genaue, quantitative Analyse von Blutglucosewerten bei einer Vielzahl von Wellenlängen sowohl mit der Wechselwirkungs- und der Durchlässigkeitstechnologie gemacht werden kann. Bei den gegenwärtig bevorzugten Ausführungsformen, die in den Fig. 2A und 2B dargestellt sind, wird Lichtenergie im nahen Infrarot durch den Finger der untersuchten Person hindurch übertragen und dann durch eine optische Erfassungseinrichtung erfaßt. Wie bei den oben beschriebenen Ausführungsformen wird eine Kombination aus Meßwellenlängen ausgewählt, die die Glucoseabsorption hervorhebt und die Wirkung einer störenden Absorption entfernt, bspw. aufgrund von Wasser, Fett und Protein.

Bei der in Fig. 2A gezeigten Ausführungsform kann eine Sonde 100 im nahen Infrarot über den Finger F einer untersuchten Person angeordnet werden, und diese besondere Ausführungsform schließt eine Punktquelleneinrichtung für Lichtenergie im nahen Infrarot ein, die aus wenigstens zwei Infrarotleuchtdioden

116 besteht, die in einem oberen Flansch 110 angeordnet sind. Jede Infrarotleuchtdiode ist mit einem optischen, engen Bandpaßfilter 123 gepaart und ist optisch über eine lichtundurchlässige Wand 119 getrennt. Die nach innen weisende Oberfläche des Flansches 110 ist mit einem wahlweise optisch klaren Fenster 114 zur Anordnung an dem Finger der Person versehen.

Der obere Flansch 110 ist um den Schaft 117 herum mit dem unteren Flansch 120 scharniermäßig verbunden, und eine Feder 112 dient dazu, die Flansche in einer geschlossenen Stellung beizubehalten. Eine optische Erfassungseinrichtung 128 ist in dem unteren Flansch 120 der Quelle 116 im nahen Infrarot gegenüberliegend angeordnet. Die Erfassungseinrichtung ist hinter einem wahlweisen Fenster 129 angeordnet, das aus einem Material konstruiert werden kann, das entweder optisch klar ist oder das Störlicht ausschließt, jedoch dem erwünschten Licht im nahen Infrarot gestattet, hindurchzugehen. Ein Fingeranschlag 103 hilft den Finger der Person in seiner richtigen Lage innerhalb der Sonde 100 anzuordnen und beizubehalten. Jeder der Flansche ist mit lichtabschirmenden Sperren 113 (mit gestrichelter Linie in Fig. 2A gezeigt) versehen, um Umgebungslicht am Eintreten in die Sonde zu sperren.

In dieser Ausführungsform werden die Infrarotleuchtdioden gepulst, d.h. der Reihe nach angeregt, so daß die Erfassungseinrichtung 128 Licht erhält, das von nur einer der Infrarotleuchtdioden jeweils übertragen wird. Diese Technologie der gepulsten Infrarotleuchtdioden ist in US-A-4,286,327 beschrieben, das hier durch Bezugnahme eingegliedert wird. Bei anderen ähnlichen Ausführungsformen kann eine Gruppe von Infrarotleuchtdioden (und wahlweise schmalen Bandpaßfiltern) mit im wesentlichen identischem Mittenwellenlängenausgang gepulst werden.

Die Sonde 100 ist in elektrischer Verbindung mit einer Prozesseinheit, die schematisch in Fig. 2A dargestellt ist. In der Prozesseinheit sind eine Energiequelle, eine Signalverstär-

kungs-, eine Datenverarbeitungs- und eine Anzeigeschaltung untergebracht, wie es in Verbindung mit der Ausführungsform der Fig. 1 beschrieben und bei einer Nahinfrarot-Analyseinstrumentierung üblich ist.

Eine andersartige Ausführungsform ist in Fig. 2B zu sehen. Hier schließt die Sonde 110 eine einzelne Infrarotleuchtdiode 116 mit konstantem Ausgang ein, die hinter einem wahlweisen Fenster 129 montiert ist. Licht, das durch den Finger hindurch übertragen wird, wird durch den optischen Trichter 112A gesammelt, der aus einem lichtdurchlässigen oder durchscheinenden Material konstruiert ist, und wird von mehreren Erfassungseinrichtungen 128 erfaßt. Die Erfassungseinrichtungen sind optisch voneinander durch lichtundurchlässige Lichtsperrren 119 getrennt. Jede Erfassungseinrichtung ist mit einem schmalen, optischen Bandpaßfilter 123 gepaart und ist somit angeordnet, nur Licht innerhalb des schmalen Wellenlängenbereiches seines Filters zu erfassen.

Eine Punktquelleneinrichtung 116 im nahen Infrarot kann aus einer oder mehreren Infrarotleuchtdioden bekannter Bandbreite und Mittenfrequenzausgang bestehen, oder kann, wie es oben beschrieben worden ist, ein schmales, optisches Bandpaßfilter innerhalb des Lichtweges einschließen, um die Erfassung von nur jenen Wellenlängen zu liefern, die von Interesse sind. Mehrere Wellenlängen können bei der Durchlässigkeitsanalyse verwendet werden und können durch mehrere Infrarotleuchtdioden erzeugt werden, vorausgesetzt, daß sie nacheinander erleuchtet werden. Eine andere Methode ist, eine einzige Infrarotleuchtdiode mit mehreren Bandpaßfiltern zu verwenden, die mechanisch durch den Lichtweg bewegt werden, wie es in den Fig. 5A und 5B gezeigt ist. Eine dritte Methode verwendet eine einzige oder eine Gruppe von Infrarotleuchtdioden, die eine Mehrzahl von erwünschten Wellenlängen bei Verwendung mehrerer optischer Filter aussenden können, wobei jedes Filter mit einer entsprechenden Erfassungseinrichtung verbunden ist. Einzelne Infra-



rotleuchtdioden, die zwei, drei oder vier schmale Bandbreiten aussenden, sind im Handel erhältlich.

Bei der Verwendung wird der Finger der untersuchten Person zwischen die Flansche 110 der Sonde 100 eingeführt. Lichtenergie im nahen Infrarot wird von der Punktquelleneinrichtung ausgesandt, wird durch den Finger hindurch übertragen und wird von der optischen Erfassungseinrichtung 128 erfaßt. Die elektrischen Signale, die von den Erfassungseinrichtungen erzeugt werden, werden über die Leitung 130 zu einer Steuerungs/Prozessoreinheit 150 übertragen, wo das Signal verstärkt und datenmäßig verarbeitet wird, wobei ein geeigneter Algorithmus verwendet wird, der unten beschrieben ist. Der Blutglucosewert wird auf der Ausleseeinrichtung angezeigt, die vorzugsweise eine digitale Anzeige einschließt.

Genaue Messungen der Konzentration der Blutglucose können gemacht werden, wobei quantitative Analysealgorithmen im nahen Infrarot verwendet werden, die nur einen einzigen, veränderlichen Term aufweisen, wie der folgende:

Angenäherter, erster Ableitungsalgorithmus

$$C = K_0 + K_1 (16391X[\log 1/I_G - \log 1/I_H])$$

Angenäherter, zweiter Ableitungsalgorithmus

$$C = K_0 + K_1 [\log 1/I_A - 2*\log 1/I_B + \log 1/I_C]$$

Normalisierter, erster Ableitungsalgorithmus

$$C = K_0 + K_1 \frac{[\log 1/I_G - \log 1/I_H]}{[\log 1/I_I - \log 1/I_J]}$$

Normalisierter, zweiter Ableitungsalgorithmus

$$C = K_0 + K_1 \frac{[\log 1/I_A - 2*\log 1/I_B + \log 1/I_C]}{[\log 1/I_D - 2*\log 1/I_E + \log 1/I_F]}$$

worin  $C$  die in dem Blut vorhandene Glucosekonzentration bezeichnet,  $K_0$  die Schnittkonstante ist,  $K_1$  die Geradensteigung des veränderbaren Terms ist und die  $\log 1/I$  Terme jeweils einen optischen Dichtewert bei einer bestimmten Wellenlänge darstellen. In Fig. 6 ist ein Beispiel einer GesamtabSORPTIONSKURVE für eine untersuchte Person gezeigt, worin  $\log 1/I$  optische Dichtewerte für die obigen Algorithmen aufgetragen sind. In Fig. 6 wird die optische Energie bei der Wellenlänge  $B$  proportional dem zu messenden Bestandteil absorbiert, und optische Energie wird bei der Wellenlänge  $E$  proportional der gesamten zu messenden Substanz absorbiert. Die Punkte 151 und 152 sind erste Ableitungsmittelpunkte. Der Abstand zwischen bspw. der Wellenlänge  $G$  und der Wellenlänge  $H$  wird hier als die "Lücke" zwischen zwei Wellenlängen bezeichnet. Es ist herausgefunden worden, daß eine Mehrzahl von Wellenlängenpaaren, die alle bei der gleichen Wellenlänge zentriert sind, bei den obigen Algorithmen verwendet werden können. Diese Algorithmen werden ohne weiteres in einer geeigneten Mikroprozessorschaltung von dem Durchschnittsfachmann auf dem Gebiet programmiert. Die Verwendung dieser Gleichungen mit einem einzelnen, veränderbaren Term ist äußerst erwünscht, weil sie ein vereinfachtes Gerätekalibrieren erlaubt, wodurch die Herstellung von preiswerten Geräten ermöglicht wird.

Die Schnittkonstante  $K_0$  und die Steigungskonstante  $K_1$  werden bestimmt, indem jede Einheit einzeln kalibriert wird.

Eine andere Gruppe verwendbarer Standardalgorithmen im nahen Infrarot enthält die Verwendung von mehreren Regressionstermen. Solche Terme können einzelne  $\log 1/I$  Terme sein oder können eine Mehrzahl erster oder zweiter Ableitungsterme mit oder ohne einem Normalisierungsnenner sein. Solche mehreren Terme können eine zusätzliche Genauigkeit liefern, führen aber größere Kalibrierungskosten mit dem Ergebnis eines teureren Geräts ein.

Daten zu einer Mehrzahl physikalischer Parameter der untersuchten Person können auch in Verbindung mit der Mehrfachwellenlängenmessung der Wechselwirkung im nahen Infrarot wie in dem früheren US-A-4,633,087 verwendet werden, um die Genauigkeit der vorliegenden Blutglucosemessungen zu verbessern.

Die Auswahl von Kombinationen von Wellenlängen, die die Glucoseabsorption verstärken und mögliche Störabsorptionen entfernen, können durch Computersuchstudien ausgeführt werden. Im allgemeinen schließt eine geeignete Kombination von Wellenlängen wenigstens eine Wellenlänge ein, die für die Blutglucose empfindlich ist, und wenigstens eine Wellenlänge, die für die Blutglucose (Bezugswellenlänge) unempfindlich ist. Die folgenden Beispiele zeigen Ergebnisse von Wellenlängensuchstudien, die hier nur zum Zweck des Beispiels bereitgestellt werden und nicht in einem begrenzenden Sinn betrachtet werden sollen.

#### Beispiel I

Fig. 7 stellt einen Korrelationskoeffizienten als Funktion von Wellenlängendaten von einer Suchstudie dar, wobei ein angenäherter erster Ableitungsalgorithmus verwendet wurde, wie er oben definiert ist, und stellt dar, daß die Verwendung des Wellenlängenpaares von  $980 \pm$  (plus und minus) 35 nm eine hohe Korrelation zwischen Blutglucose und Absorption von Energie im nahen Infrarot bei diesen zwei Wellenlängen liefert. Fig. 7 verwendet den obigen angenäherten, ersten Ableitungsalgorithmus, worin G und H, wie es in Fig. 6 gezeigt ist, und gleich 945 nm bzw. 1015 nm sind. Somit ist bei diesem Beispiel die "Lücke" 70 nm (1015 nm - 945 nm). Die Anzahl von untersuchten Proben war in diesem Fall 30. Der Wert von  $K_0$  bei dem angenäherten, ersten Ableitungsalgorithmus ist 196,9 und für  $K_1$  ist er 4.802,6. In diesem Fall war die Standardabweichung 13,54 mit einer Korrelation von +0,948. Das Bezugszeichen 154 der Fig. 7 gibt einen Bereich von Kandidaten für die Wellenlänge H mit einer "Lücke" gleich 70 nm und einem "Glättungs"-Faktor von 41 an. Das "Glätten" ist die Abänderung von Daten, die von

einem Abtastspektrophotometer abgeleitet worden sind, um die Ergebnisse zu simulieren, die bei der halben Energiebandbreite der optischen Filter erhalten werden würden. Das "Glätten" enthält,  $\log 1/I$  Daten bei einer gleichen Anzahl von Wellenlängen oberhalb und unterhalb jeder interessierenden Wellenlänge zu nehmen und die Ergebnisse zu mitteln. Somit werden bei einem "Glättungs"-Wert von 41 Daten bei 20 Wellenlängen oberhalb und 20 Wellenlängen unterhalb der interessierenden Bandbreite zusätzlich zu jeder interessierenden Wellenlänge genommen. Ein Beispiel einer Ausführungsform der Erfindung verwendet Infrarotleuchtdioden, die Energie im nahen Infrarot bei zwei Frequenzen liefern, die jeweils oberhalb und unterhalb von ungefähr 980 nm gleich beanstandet sind, d.h., sie können durch die Formel  $980 \pm x$  nm dargestellt werden. Der Wert von  $x$  ist nicht sehr kritisch, solange die zwei Frequenzen bei ungefähr 980 nm zentriert sind. Ein geeigneter Wert für  $x$  kann bspw. eine Zahl von 10 bis 40 sein.

#### Beispiel II

Fig. 8 zeigt, daß eine geeignete Wellenlänge für einen Zähler bei dem obigen normalisierten, ersten Ableitungsalgorithmus ungefähr 1013 nm ist (d.h.,  $980 \text{ nm} + 35 \text{ nm}$ ), worin  $K_0 = 296,8$ ,  $K_1 = -175,6$ , die "Lücke" G-H: 70 nm, die Wellenlänge J: 915 nm, die "Lücke" I-J: 20 nm, die Standardabweichung = 12,21 und die Korrelation = -0,958 (30 Proben) ist.

#### Beispiel III

Fig. 9 zeigt, daß es viele Wellenlängenbereiche gibt, die Mittelpunktwellenlängen zur Verwendung in dem Nenner des obigen normalisierten, ersten Ableitungsalgorithmus gibt, wenn der Zähler  $980 \pm 35$  nm Wellenlängen verwendet, worin  $K_0$ ,  $K_1$ , die "Lücke" G-H, die Lücke I-J, die Standardabweichung, die Korrelation und Probengröße die gleichen wie beim Beispiel II und Fig. 8 sind, und worin die Wellenlänge H 1013 nm ist. Beispi-

le solcher Wellenlängenbereiche erkennt man, daß sie von 610 bis 660 nm, von 910 bis 980 nm und 990 bis 1080 nm sind.

#### Beispiel IV und V

Fig. 10 und Fig. 11 stellen optimale Mittenwellenlängen zur Verwendung bei dem normalisierten, zweiten Ableitungsalgorithmus dar, der oben beschrieben worden ist. Fig. 10 ist eine Auftragung des Korrelationskoeffizienten als Funktion der Wellenlänge, die zeigt, daß eine geeignete Zählermittenfrequenz ungefähr 1020 nm ist, worin bei dem obigen normalisierten, zweiten Ableitungsalgorithmus  $K_0 = 205.856$ ,  $K_1 = 356.457$ , die "Lücke" A-B und B-C = bis 53 nm, die Wellenlänge E: 850 nm, die "Lücke" D-E und E-F = bis 68 nm und die Standardabweichung = 20,44 (47 Proben) ist. Fig. 11 zeigt, daß eine Nennermittenfrequenz von ungefähr 850 nm geeignet ist, worin  $K_0$ ,  $K_1$ , die "Lücke" A-B und B-C, die "Lücke" D-E und E-F, die Standardabweichung und die Probengröße wie in Fig. 10 sind und worin die Wellenlänge B 1020 nm ist.

Die Genauigkeit der bevorzugten Durchlässigkeitsausführungsformen im nahen Infrarot, die in Fig. 2A und 2B gezeigt sind, können des weiteren verbessert werden, indem der Algorithmus verändert wird, um die Fingerdicke als einen Parameter einzuschließen. Gemäß dem Lambert'schen Gesetz ist die Energieabsorption ungefähr proportional dem Quadrat der Dicke des Gegenstands. Die Dicke des Fingers der untersuchten Person kann quantifiziert werden, indem ein Potentiometer 140 zwischen den Flanschen der Probe 100 eingebaut wird, wie es in den Fig. 2A und 2B zu sehen ist. Der Ausgang des Potentiometers, der mit der Datenverarbeitungsschaltung in elektrischer Verbindung steht, gibt die Fingerdicke an. Ein nichtlineares Potentiometer kann den  $T^2$  Wert über seinen Ausgang allein annähern, so daß ein getrennter Quadratberechnungsschritt nicht notwendigerweise verlangt wird.

Die Auswahl von geeigneten Kombinationen von Meßwellenlängen kann die Kennzeichnung und das Entfernen möglicher Störabsorptionen berücksichtigen, wie aufgrund von Wasser. Fig. 12 stellt dar, daß Wasser einer der größten Absorber von Energie im nahen Infrarot ist. Die Wirkung dieser eigenen, starken Absorption wird durch den sehr großen Wasseranteil in dem menschlichen Körper verstärkt (d.h. ungefähr 60% der Durchschnittsperson). Somit müssen Messungen im nahen Infrarot mit Sorgfalt ausgeführt werden, um zu vermeiden, daß sie aufgrund von geringen Änderungen beim Körperwasser gestört werden, die entweder durch eine Dehydrierung (d.h. Schwitzen) oder aufgrund einer übermäßigen Fluidzunahme hervorgerufen werden.

Diese Sorgfalt ist besonders kritisch, wenn versucht wird, Blutglucose zu messen. Der Grund ist die äußerst geringe Konzentration des Glucosewerts in dem Blut (im Durchschnitt ungefähr 100 Milligramm pro Deziliter).

Die Wellenlängensuchstudien, die oben erörtert worden sind, zeigen, daß, wo die Mittenwellenlänge zwischen zwei Meßwellenlängen ungefähr in der Mitte eines für Wasser "toten Bandes" ist (d.h., minimale Störung aufgrund von Wasser) eine gute Messung geliefert worden ist (siehe Fig. 7). Der Grund hierfür ist, daß diese zwei Meßwellenlängen das für Wasser "tote Band" überbrücken und dadurch Fehler aufgrund der Änderung des Wasseranteils minimieren. Fig. 13 stellt dar, daß die zwei Meßwellenlängen, die das Wasserband überbrücken, dem Wellenlängenpaar in Fig. 7 entsprechen, das eine hohe Korrelation zwischen Blutglucose und Absorption von Energie im nahen Infrarot liefert.

Jedoch stellt Fig. 14 das gut bekannte Phänomen dar, daß sich die Wasserabsorptionskurve mit der Änderung der Temperatur ändert. Da sich die Temperatur an verschiedenen Extremitäten an dem Körper wegen einer Vielzahl von Gründen ändern kann, Krankheit oder Aufnahme von Flüssigkeiten/Nahrungsmitteln, kann das Fehlerpotential für eine Glucosemessung, die gemacht

worden ist, wo das Wellenlängenpaar das Wasserband übergreift, übermäßig sein.

Um diese mögliche Temperaturbeschränkung zu überwinden, sind zwei Bereiche des Spektrums entdeckt worden, die zur Messung der Blutglucose gut geeignet sind. Diese sind als Bereich "J" und Bereich "K" in Fig. 12 für die übliche Absorptionskurve von Wasser im nahen Infrarot angegeben. Im Bereich "J" erreicht die Wasserabsorptionskurve ein Minimum nahe 1070 nm. In diesem Bereich hätten Änderungen der Wasserkonzentration die geringste Wirkung auf irgendeinen Ort in dem längeren Wellenlängenspektrum.

Fig. 15 stellt das effektive Spektrum von Glucose in dem menschlichen Körper dar. Dieses Spektrum wurde entwickelt, indem zwei Spektren subtrahiert wurden, die erhalten wurden, indem optische Energie bei 1 nm Intervallen zwischen 600 bis 1100 Nanometern durch den entferntliegenden Abschnitt des Zeigefingers übertragen wurde. Die zwei Abtastungen wurden ungefähr im Abstand einer Stunde gemacht, während welcher Zeit die Person eine konzentrierte Dextroselösung trank, wodurch der Blutglucosewert erhöht wurde. Somit ist dieser Unterschied im Spektrum in Fig. 15 hauptsächlich aufgrund von Glucose.

Wie es in dieser Figur gezeigt ist, gibt es eine breite Absorption aufgrund der Glucose, die zwischen 850 und 900 nm auftritt, sowie eine andere, die bei ungefähr 1050 nm auftritt. Obgleich andere Absorptionen auftreten, sind diese nicht so gut definiert.

Die Glucoseabsorption, die bei ungefähr 1050 nm auftritt, bewirkt eine negative Steigung zwischen ungefähr 1070 bis 1100 nm (siehe Fig. 12, Bereich "J"). Diese negative Steigung wird gemessen, indem zwei  $\log 1/I$  Messungen verwendet werden, bspw. eine bei 1070 nm und die andere bei ungefähr 1090, und vor- teilhaft mit dem Nadirpunkt auf der Wasserabsorptionskurve (d.h., Bereiche "J", Fig. 12) zusammenfällt. Somit hätte eine

Änderung bei dem Körperwasserwert eine minimale Wirkung auf die Glucosemessung in diesem Bereich.

Wie es oben angegeben worden ist, ist einer der Parameter, der die Genauigkeit im nahen Infrarot beeinträchtigt, eine Temperaturänderung des zu messenden Gegenstands. Obgleich es eine geringe tatsächliche Beziehung zwischen der Fingertemperatur und dem Glucosewert zu geben scheint, ist entdeckt worden, daß, indem ein Temperaturterm der Regressionsgleichung hinzugefügt wird, eine bemerkliche Verbesserung bei dem Korrelationskoeffizienten auftritt. Der Temperaturterm kann zu irgendeinem der quantitativen Analysealgorithmen für das nahe Infrarot hinzugefügt werden, die angegeben sind, als daß sie genaue Messungen der Konzentration der Blutglucose liefern, wie der folgende:

$$C = K_0 + K_1 [\log 1/I_A - \log 1/I_B] + K_2 T_s$$

worin C die in dem Blut vorhandene Glucosekonzentration bezeichnet,  $K_0$  die Schnittkonstante ist,  $K_1$  die Liniensteigung des veränderbaren Terms ist,  $K_2$  eine Kalibrationskonstante ist, die  $\log 1/I$  Terme jeweils einen optischen Dichtewert bei einer bestimmten Wellenlänge darstellen und  $T_s$  die örtliche Oberflächentemperatur des Körpers darstellt, wo die optische Messung gemacht wird. Der Temperaturterm  $T_s$  kann auch den Algorithmen für drei, vier oder sechs Wellenlängen hinzugefügt werden, die oben beschrieben sind.

Fig. 16 stellt die verbesserten Korrelationskoeffizienten dar, die in dem Bereich "J" Band erhalten werden, wobei der Temperaturterm  $T_s$  in der linearen Regressionsgleichung verwendet wird. Obgleich die Korrelation im Bereich "J", ungefähr 1080 nm, nicht die höchste irgendeiner Wellenlänge ist, hat sie einen Wert, der für ein Handelsgerät verwendbar ist, insbesondere wenn mögliche Fehler in Betracht gezogen werden, die aufgrund der Änderung des Körperwasserwerts eingeführt werden.



Zusätzlich zu dem Bereich "J" Band liefert der Bereich "K" Band einen einzigartigen Meßkandidaten für Glucose. Fig. 12 zeigt, daß die Wasserkurve keine merkliche Steigung von 780 nm bis 810 nm (Bereich "K") hat. Dieses in bezug auf das Wasser "tote Band" liefert einen guten Wellenlängenbereich, Glucose zu messen, wie es durch die relativ steile Steigung der Glucose in diesem Bereich (siehe Fig. 15) gezeigt ist.

Fig. 17 zeigt ferner die Einzigartigkeit dieses Bereiches "K". Sie zeigt, daß die "Mittelpunkt"-Wellenlänge (d.h., die Wellenlänge auf der Hälfte zwischen der Wellenlänge "A" und der Wellenlänge "B") im wesentlichen unabhängig von der Lückengröße konstant bleibt. Dies ist wegen des "toten Bandes" (d.h., keine Störung aufgrund von Wasser). Die Bedeutung dieses Bereiches "K" wird ferner durch die Tatsache dargestellt, daß der Korrelationskoeffizient unabhängig von der Lückengröße hoch (zwischen 0,94 und 0,95) bleibt.

Ein anderer Parameter, der die Analysegenauigkeit im nahen Infrarot beeinflusst, ist die Änderung der Umgebungstemperatur innerhalb des Meßgeräts. Es ist bekannt, daß der Ausgang von optischen Silicumerfassungseinrichtungen (die Erfassungseinrichtung der Wahl in den Spektralbereichen von 600 bis 1100 nm) äußerst empfindlich gegenüber Temperaturänderungen ist. Somit könnte das Ändern der "Raumtemperatur" eine negative Wirkung auf die Meßzuverlässigkeit haben. Indem ein dritter Term der Regressionsgleichung hinzugefügt wird, d.h., ein Umgebungstemperaturterm, tritt eine merkliche Verbesserung des Korrelationskoeffizienten auf. Dieser Umgebungstemperaturterm kann irgendeinem der quantitativen Analysealgorithmen für das nahe Infrarot, die oben angegeben sind, hinzugefügt werden, wie der folgende:

$$C = K_0 + K_1 [\log 1/I_A - 2 \cdot \log 1/I_B] + K_2 T_S + K_3 T_A$$

worin jeder oben beschriebene Term der gleiche ist,  $K_3$  eine Kalibrationskonstante ist und  $T_A$  die Umgebungstemperatur in-

nerhalb des Meßgeräts darstellt. Der Umgebungstemperaturterm kann auch den Algorithmen für drei, vier oder sechs Wellenlängen hinzugefügt werden, wie sie oben beschrieben sind.

In einer bevorzugten Ausführungsform wird ein Thermistor verwendet, die Umgebungstemperatur des Geräts zu messen. Obgleich alternative Einrichtungen verwendet werden könnten, ist ein Thermistor die praktischste Lösung für ein batteriebetriebenes Gerät.

Genaue Messungen der Blutglucosekonzentration können gemacht werden, wobei irgendein geeigneter, oben beschriebener Algorithmus verwendet wird, wobei entweder zwei, vier oder sechs Wellenlängen verwendet werden. Das Modell mit zwei Wellenlängen liefert das preiswerteste Gerät, da nur zwei optische Messungen gemacht werden müssen. Die Anwendbarkeit des Modells mit zwei Wellenlängen ist überprüft worden, indem wiederholt eine Gruppe unterschiedlicher Menschen untersucht worden ist, wie jene unterschiedlicher rassischer Herkunft, Geschlechts, Körperfett und jene ohne eine Diabetesvergangenheit. Diese Untersuchungen zeigten hohe, erhaltene Korrelationskoeffizienten (bspw. Korrelationskoeffizienten, die 0,93 überschreiten). Des weiteren zeigten die Untersuchungen, daß Wellenlängen "A" und "B", die die höchste Korrelation liefern, wesentlich verschiedenen für jede Person waren.

Diese "Wellenlängeneinzigartigkeit" für jede Person ergibt sich unmittelbar aus der organischen Körperzusammensetzung der Person. Der menschliche Körper ist hauptsächlich aus Wasser (55% bis 70%), Fett (5% bis 40%) und Protein (5% bis 15%) zusammengesetzt. Diese drei Bestandteile ergeben mehr als 95% der gesamten Körperzusammensetzung. Da Wasser, Fett und Protein alle starke Absorptionsbänder im nahen Infrarot haben, muß die Messung von Glucose (eine Konzentration von weniger als 0,1% des Körpers) bei Wellenlängen gemacht werden, die eine minimale Störung durch diese Hauptabsorptionen im nahen Infrarot haben.

Da jedes Individuum eine unterschiedliche, relative Körperzusammensetzung hat, unterscheiden sich die minimalen Störpunkte, wo Glucose gemessen werden kann, stark zwischen den Individuen. In manchen Fällen kann diese Änderung der Wellenlänge soviel wie 50 nm sein. Die Tabellen I und II, die unten wiedergegeben sind, stellen diese Differenz dar. Die Tabellen zeigen den Korrelationskoeffizienten als Funktion der Meßwellenlänge für drei verschiedene Individuen. Eine konstante Differenz zwischen A und B von 10 nm wurde für die Messungen beibehalten. Wie es in Tabelle I gezeigt ist, war der optimale "B Wert" für die Person A bei 820 nm, während der optimale "B Wert" für die Person B bei 790 nm war und der optimale "B Wert" für die Person C bei 840 nm war.

Tabelle I

Figur 18A

Modell mit zwei Wellenlängen bei Halbenenergiebandbreite = 15 nm			
Person	R Korrelation	"B" nm	Lücke (A-B)
A	.92	790	10
A	.95	820	10
A	.90	840	10
B	.93	790	10
B	.88	820	10
B	niedrig	840	10
C	niedrig	720	10
C	.88	820	10
C	.97	840	10

Tabelle II

Figur 18B

Modell mit zwei Wellenlängen bei Halbenenergiebandbreite = 50 nm			
Person	R Korrelation	"B" nm	Lücke (A-B)
A	.93	790	10
A	.93	820	10
A	.91	840	10
B	.92	790	10
B	.89	820	10
B	.84	840	10
C	niedrig	720	10
C	.84	820	10
C	.86	840	10

Die Messungen der Tabelle I wurden unter Verwendung einer Quelle im nahen Infrarot gemacht, die eine optische Halbenergiebandbreite von ungefähr 15 nm hat. Diese Halbenergiebandbreite wird im allgemeinen für Messungen im nahen Infrarot verwendet und kann bereitgestellt werden, indem ein schmales, optisches Bandpaßfilter vor einer Infrarotleuchtdiode angeordnet wird.

Tabelle II stellt die gleichen Daten wie Tabelle I mit der Ausnahme der Verwendung einer sehr breiten Halbenergiebandbreite dar. Die Halbenergiebandbreite, die in Tabelle II gezeigt ist, ist derjenigen äquivalent, die von einer Infrarotleuchtdiode ohne ein optisches Filter (ungefähr 60 nm) geliefert wird. Wie es in Tabelle II gezeigt ist, gibt es eine Genauigkeitsbestrafung, die durch Verwenden dieser weiten Bandbreiten hervorgerufen wird. Jedoch wird mit dieser Methode die Erzeugung eines preiswerten Geräts möglich, weil die optischen Filter fortgelassen werden können. Des weiteren ist erkannt worden, daß in manchen Fällen diese Bestrafung bei der Genauigkeit annehmbar wäre.

Bei dem oben vorgesehenen Algorithmus sind die zwei Temperaturtermen  $T_S$  und  $T_A$  keine optischen Variablen dahingehend, daß sie durch unabhängige Thermistoren gemessen werden können. Aus diesem Grund mögen sich die Konstanten  $K_2$  und  $K_3$  zwischen Geräten nicht ändern.

Gemäß einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist ein nicht-invasives Blutglucosegerät konstruiert, das einen genauen Meßwert des Blutglucosewertes liefert und die Ungenauigkeiten korregiert, die sich aus der "Wellenlänge-einzigartigkeit" von jeder Person ergeben. In dem geringegewichtigen, von Hand gehaltenen Analysegerät 200, das in Fig. 19 dargestellt ist, ist eine Einrichtung eingeschlossen, um wenigstens eine Punktquelle naher Infrarotenergie zu liefern. Die Punktquelleneinrichtung im nahen Infrarot ist so angeordnet, daß nahe Infrarotenergie, die von der Punktquelleneinrichtung ausge-

sandt wird, durch eine Linse 212 durch ein Fenster 214 hindurch und auf die Haut der untersuchten Person fokussiert wird. Die von der untersuchten Person austretende Energie im nahen Infrarot läuft durch das Fenster 215 hindurch und wird durch die Erfassungseinrichtung 228 erfaßt. Die Erfassungseinrichtung 228 ist elektrisch mit der Steuerung/Prozessor 250 verbunden, die den Blutglucosewert der untersuchten Person berechnet. Bei einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung, die auch in Fig. 19 dargestellt ist, ist das Blutglucosemeßgerät 200 konstruiert, daß es einen ersten Abschnitt 210 und einen zweiten Abschnitt 220 aufweist, die durch ein Scharnier 211 verschwenkbar miteinander verbunden sind. Die Feder 212 ist mit dem ersten Abschnitt 210 und dem zweiten Abschnitt 220 verbunden und erleichtert das Befestigen des Geräts an der Haut der Person, wodurch im wesentlichen störendes Umgebungslicht von der Erfassungseinrichtung 220 abgeschirmt wird.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform kann die Punktquelleneinrichtung im nahen Infrarot sechs Infrarotleuchtdioden 216 umfassen (Fig. 19 zeigt nur zwei). Die Mittenwellenlänge jeder Infrarotleuchtdiode kann durch eine konstante Wellenlänge getrennt werden, bspw. eine Infrarotleuchtdiode mit einer Mittenwellenlänge bei 790 nm, die nächste bei 800 nm usw. (d.h., Mittenwellenlängen 790 nm bis 850 nm). Die Verwendung von Infrarotleuchtdioden als Lichtquelle erlaubt, daß ein einfaches, preiswertes Gerät entwickelt werden kann. Auch könnte dieses Gerät gerade eine Infrarotleuchtdiode und die in den Fig. 5A und 5B gezeigten Ausgestaltungen verwenden, um optische Filter 23' bzw. 23'' in den Lichtweg einzuschalten.

In der Ausführungsform der vorliegenden Erfindung, die eine Mehrzahl von Infrarotleuchtdioden verwendet, wird jede Infrarotleuchtdiode der Reihe nach gepulst. Wie es in Fig. 19 dargestellt ist, wird der Mikroprozessor 250 verwendet, um der Reihe nach jede Infrarotleuchtdiode zu pulsen. Der Mikroprozessor 250 kann auch verwendet werden, um das Gerät benutzermäßig auf eine bestimmte Person zu kalibrieren. Dies wird aus-

geführt, indem die Person zu einer Zeit mit einem niedrigen Glucosewert gemessen wird, wie auf nüchternen Magen. Die Person erhöht dann ihre Glucosekonzentration, indem bspw. eine Dextroselösung getrunken wird, und wird erneut gemessen. Der Mikrocomputer kann verwendet werden, um zu bestimmen, welche zwei Infrarotleuchtdioden die größten Unterschied liefern, und dann diese Infrarotleuchtdioden bei nachfolgenden Glucosemessungen für diese Person verwenden.

Wenn jedoch eine bessere Genauigkeit verlangt wird, könnten optische Filter mit den Infrarotleuchtdioden verwendet werden. In einem solchen Fall könnte ein "Filterkasten", der eine Mehrzahl austauschbarer, optischer Filter enthält, bspw. einem medizinischen Fachmann zur Verfügung gestellt werden. Der medizinische Fachmann hätte ein Hauptinstrument, das in Verbindung mit Glucosetoleranzuntersuchungen verwendet werden kann. Dieses Hauptinstrument würde verwendet, um die optimale Wellenlänge für eine bestimmte Person festzulegen. Des weiteren würde es die Kalibritationskonstanten des Instruments für diese Person ebenfalls definieren.

Der medizinische Fachmann könnte dann die richtigen, optischen Filter, die dem entsprechen, was bei dem Hauptinstrument gefunden worden ist, in einem kleinen, tragbaren Heimgerät anordnen. Diese optischen Filter würden dann unter Verwendung des obengenannten "Filterkastens" eingebaut, wodurch ein Heimgerät für diese besondere Person maßgeschneidert wird. Ebenso werden die Kalibrationskonstanten auch in das Gerät von der medizinischen Fachkraft eingegeben.

Bei einer anderen Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ermöglicht das Vierwellenlängenmodell eine genaue Glucosemeßuntersuchung und hat einen Hauptvorteil dahingehend, daß die Wellenlängen für jede untersuchte Person nicht geändert werden müßten. Eine Gruppe von Wellenlängen ist bei allen Menschen anwendbar.

Tabelle III, die unten wiedergegeben ist, zeigt eine umfassende Liste von Kombinationen von Kandidatenwellenlängen für dieses Modell. Diese Daten (sowie die Kandidaten für das Sechswellenlängenmodell) wurden von tatsächlichen Untersuchungen bei drei getrennten Personen abgeleitet, von denen zwei Diabetiker waren. Diese Untersuchungen schlossen ein Minimum von 200 getrennten Messungen bei jeder Person ein, während sich ihre Blutglucose beträchtlich beim Unterziehen von Glucosetoleranzuntersuchungen änderte. Wegen der Verschiedenheit dieser Personen wird angenommen, daß die gezeigten Daten, für die gesamte Bevölkerung vernünftig repräsentativ sind.

Tabelle III

DELTA OD/DELTA OD: ALLE VERNÜFTIGEN KANDIDATEN  
( $R > 0,8$ )

Kriterium: müssen bei 3 Personen in Ordnung sein; " $R_{\min}$ " ist der niedrigste Korrelationskoeffizient der untersten Person

Nummer "B"	Lücke (A-B)	Klasse	Bereich	DEN "E"	Lücke (D-E)	$R_{\min}$
705	10	4	D	650	30	.91
711	20	4	D	650	10	.87
1091	20	3	A	650	20	.85
1087	20	4	A	660	10	.84
1090	20	3	A	670	10	.84
1088	20	4	A	680	10	.84
1088	20	3	A	690	10	.85
1092	30	3	A	700	10	.90
1089	20	4	A	710	10	.82
1092	20	4	A	730	10	.86
1089	20	4	A	740	10	.85
1090	20	3	A	750	10	.85
627	10	3	D	820	10	.90
676	10	4	D	820	10	.85
940	10	1	anderer	820	10	.89
1093	20	3	A	820	10	.86
637	20	4	D	830	10	.82
828	20	3	B	830	10	.85
942	20	1	anderer	840	20	.89
1091	20	3	A	830	10	.86
630	20	4	D	840	10	.83
960	20	1	anderer	840	10	.85
996	20	2	anderer	840	10	.90
1045	10	1	anderer	840	10	.82
1091	20	2	A	840	10	.88
819	20	3	B	850	10	.85
1088	20	4	A	850	10	.84
627	20	3	D	860	10	.85
1088	20	3	A	860	10	.99
1089	20	3	A	870	10	.85



Nummer "B"	Lücke (A-B)	Klasse	Bereich	DEN "E"	Lücke (D-E)	R <sub>min</sub>
1089	20	3	A	880	10	.87
825	20	3	B	890	10	.84
1089	20	3	A	890	10	.85
825	20	3	B	900	10	.85
1089	20	3	A	900	10	.85
828	30	3	B	910	10	.83
1088	20	2	A	910	10	.86
837	30	2	B	920	10	.84
1088	20	2	A	920	10	.86
838	30	2	B	930	10	.87
1088	20	3	A	930	10	.85
820	10	2	B	940	10	.87
832	20	1	B	940	10	.87
837	30	2	B	950	10	.87
838	30	2	B	960	10	.84
838	30	2	B	970	10	.87
1091	20	3	A	980	10	.86
1091	20	2	A	990	10	.86
1091	20	3	B	1000	10	.86
819	10	3	B	1010	10	.81
1088	20	2	A	1010	10	.86
1088	20	2	A	1020	10	.86
1088	20	2	A	1030	10	.86
1088	20	2	A	1040	10	.86
1088	20	2	A	1050	10	.86
1088	20	2	A	1060	10	.86
705	20	4	C	1070	10	.84
1091	30	4	A	1070	10	.87
698	10	2	C	1080	10	.92
788	10	1	B*	1080	10	.93
791	20	1	B*	1080	10	.93
980	40	4	anderer	1080	10	.91
1091	10	3	A	1080	10	.87
1088	20	3	A	1100	10	.82

\*Seite der kurzen Wellenlänge

Das Auswählen der besten Wellenlängenkandidaten für dieses Vierwellenlängenmodell enthält einen Kompromiß zwischen konkurrierenden Betrachtungen, wie das Maß der Genauigkeit, das

notwendig ist (bspw., bei allgemeinen Bevölkerungsreihenuntersuchungen, mag eine geringere Genauigkeit verglichen mit einem hohen Genauigkeitswert annehmbar sein, der zum Messen und Steuern der Insulindosierung eines Diabetikers benötigt wird) und typischen Gerätekonstruktionsparametern, wie die Herstellungskosten (bspw. die Verwendbarkeit von preiswerten Infrarotleuchtdioden als die Lichtquelle statt der Hochleistungsanforderung von Glühlampen). Zusätzlich wird das minimale Risiko auch betrachtet, eine fehlerhafte Blutglucosemessung anzutreffen.

Die Daten in Tabelle III stellen eine Anzahl von unterschiedlichen Bereichen des Spektrums dar, die die Hauptkandidaten für die Wellenlängen zum Messen eines Glucosewerts in dem Blut liefern. Insbesondere gekennzeichnet werden: "Bereich A", der einen Spektralbereich von ungefähr 1076 bis 1086 nm überdeckt; "Bereich B", der einen Spektralbereich von ungefähr 809 bis 823 nm überdeckt; "Bereich C", der einen Spektralbereich von ungefähr 693 bis 701 nm überdeckt und "Bereich D", der einen Spektralbereich von ungefähr 614 bis 628 nm überdeckt.

Die oben gekennzeichneten Wellenlängen stellen die Mittenpunktwellenlängen oder den Mittelpunkt zwischen den "A" und "B" Wellenlängen in Tabelle III dar. Des weiteren kennzeichnet Tabelle III andere Kandidaten von Mittenpunktwellenlängen, die auch praktisch sind. Diese Wellenlängen sind als "andere" gekennzeichnet und schließen ein: ungefähr 671 nm, ungefähr 782 nm und ungefähr 1040 nm.

Des weiteren entspricht die Spalte "Klasse" der Form der Korrelationsspitze als Funktion der Wellenlängenkurve, wenn der "B" Wert in dem Zähler verändert wird. Die Fig. 18A-D stellen die Klassen von Spitzen dar, die der Korrelationsform als Funktion der Wellenlängenkurve entsprechen. Fig. 18A stellt dar, daß in "Klasse 1" die Werte  $\log 1/I$  im wesentlichen unempfindlich gegenüber kleinen Wellenlängenfehlern sind, was die ideale Situation wiedergibt. Fig. 18B zeigt, daß die Spit-

ze der "Klasse 2" eine normale, herstellungsmäßige Toleranz bei den Mittenwellenlängen der optischen Filter (plus/minus 2 Nanometer) erlaubt. Fig. 18C zeigt, daß die Spitze der "Klasse 3" engere als normale, handelsübliche Toleranzen bei der Mittenwellenlänge der optischen Filter verlangen könnte. Eine Toleranz von ungefähr  $\pm 1$  Nanometer würde in dieser Klasse verlangt werden. Diese engere Toleranz würde die Kosten solcher optischer Filter um vielleicht einen Faktor von zwei oder vier erhöhen. Fig. 18D stellt dar, daß die Messung in der "Klasse 4" äußerst empfindlich gegenüber Wellenlängenfehlern ist und verlangen würde, daß die optischen Filter nahezu eine richtige Wellenlänge liefern. Ein kleiner Fehler hätte eine beträchtliche, negative Auswirkung auf die Meßgenauigkeit. Die Kosten, solche optischen Filter zu schaffen, könnten um einen Faktor von zehn gegenüber Filtern der "Klasse 3" erhöht werden.

Die Nennerlücken, die in Tabelle III (d.h., D-E) beschrieben sind, sind nur repräsentative Werte. Wie es bei quantitativen Messungen im nahen Infrarot üblich ist, können die Nennerlücken im wesentlichen ohne schädliche Auswirkung auf den gesamten Korrelationskoeffizienten erhöht werden. Somit sind der Bequemlichkeit halber nur Nennerlücken von ungefähr zehn Nanometern in den meisten Fällen gezeigt worden.

In einer bevorzugten Ausführungsform sind die optimalen Wellenlängenkandidaten, die in Tabelle III gezeigt sind, A=771 nm, B=791 nm, D=1070 nm und E=1080 nm. Diese Wellenlängenkandidaten stimmen mit den logischen Meßbereichen überein, die oben für die Breiche "J" und "K" festgelegt worden sind, die sich aus der Wasserabsorption ergebende Ungenauigkeiten entfernen. Des weiteren liefern diese Wellenlängen die höchste Korrelation und erlauben die Verwendung von preiswertesten Infrarotleuchtdioden. Des weiteren haben diese Werte die Eigenschaften der "Klasse 1" dahingehend, daß sie gegenüber kleinen Wellenlängenfehlern unempfindlich sind.

Die Tabelle IV, die unten wiedergegeben worden ist, stellt die verschiedenen Kandidaten für das Sechswellenlängenmodell dar. Die Untersuchungsdaten wurden auf ähnliche Weise wie die Untersuchungsdaten bei den Tabellen I und II abgeleitet. Wie erwartet wurde, gibt es eine geringere Anzahl Kandidaten für das Sechswellenlängenmodell verglichen mit dem Vierwellenlängenmodell. Dies ist ein unmittelbares Ergebnis des wesentlichen Unterschiedes zwischen den zwei Algorithmen. Das Sechswellenlängenmodell verwendet zweite Ableitungen der optischen Kurve. Die zweite Ableitung hat nur ein Wert an den Spitzenabsorptionpunkten, wohingegen die ersten Ableitungsalgorithmen doppelt so viele mögliche Kandidaten haben, da die Messung auf beiden Seiten des Spitzenabsorptionpunkts gemacht werden kann.

Tabelle IV

$d^2_{20D}/d^2_{0D}$  für die gesamte Benennung, (D-E: E-F -10)

(R > 0,8)

Kriterium: muß bei 3 Personen in Ordnung sein, "R<sub>min</sub>" ist  
Minimum für die niedrigste Person

Nummer "E"	R <sub>min</sub>	"B"	Lücke (A-B) & (B-C)	Klasse	Lücke
650	0,85	635	10	4	10
650	0,88	691	20	4	10
650	0,86	770	20	3	10
650	0,90	791	10	3	10
650	0,88	925	10	2	10
650	0,84	1000	20	2	10
650	0,86	1065	10	2	10
667	0,91	1065	40	2	40
667	0,90	791	30	2	30
687	0,94	825	20	1	50
820	0,92	667	40	2	10
824	0,94	667	20	2	30
844	0,94	667	30	1	10
883	0,92	667	30	3	10
910	0,87	667	30	4	10
920	0,85	656	30	3	10
920	0,87	667	40	3	10
930	0,90	667	40	2	10
940	0,88	667	40	3	10
950	0,82	791	30	2	10
960	0,90	667	40	3	10
970	0,88	667	40	3	10
980	0,88	667	40	3	10
980	0,85	825	20	3	10
990	0,85	667	30	3	10
1040	0,87	667	30	3	10
1050	0,83	667	30	3	10
1050	0,91	825	20	4	10
1060	0,88	667	30	4	10
1070	0,82	667	30	3	10
1080	0,83	788	20	2	10

Gemäß einer anderen Ausführungsform der vorliegenden Erfindung stellt Fig. 20 ein nicht-invasives, selbstüberwachendes Glucosemeßgerät 70 dar, das konstruiert ist, Blutglucosewerte unter Verwendung der Durchlässigkeit im nahen Infrarot durch den

fernliegenden Abschnitt des Zeigefingers zu messen. Bei dieser Ausführungsform ist das gesamte analytische Gerät, das Punktquellen 71 und 72 im nahen Infrarot, einen Sender, eine Erfassungseinrichtung 75, einen Verstärker 90, eine Datenverarbeitungsschaltung 78, eine Batteriestromeinheit 89 und eine Ausleseeinrichtung 80 enthält, in einer geringgewichtigen, von Hand gehaltenen Einheit 70 enthalten.

Wie es in Fig. 20 dargestellt ist, sind die Punktquellen 71 und 72 im nahen Infrarot, die durch eine Lichttrennwand 86 getrennt sind, so angeordnet, daß die Energie im nahen Infrarot, die von der Quelle ausgesandt wird, durch das Fenster 91 hindurch und auf die Haut der Person gelenkt wird. Die Punktquellen im nahen Infrarot, die in einer bevorzugten Ausführungsform verwendet werden, sind Infrarotleuchtdioden. Des weiteren sind optische Filter 92 und 93 zwischen den Infrarotleuchtdioden und dem Fenster 91 zum Filtern der Strahlung im nahen Infrarot, die von jeder Infrarotleuchtdiode ausgeht, und dadurch zu erlauben, daß ein schmales Band von Strahlung einer vorbestimmten Wellenlänge im nahen Infrarot hindurchgeht.

In einer bevorzugten Ausführungsform kann das Vierwellenlängenmodell mit dem folgenden, mehrfachen, linearen Regressionsalgorithmus verwendet werden.

$$C = K_0 + K_1 [\log 1/I_A - \log 1/I_B] / [\log 1/I_D - \log 1/I_E] + K_2 T_S + K_3 T_A$$

worin  $K_0$  bis  $K_3$  die Kalibrationskonstanten sind, die oben beschrieben sind, A, B, C und D bestimmte Wellenlängen sind, wo die optischen Daten gemessen werden,  $T_S$  die örtliche Oberflächentemperatur der Finger in Grad Celsius dividiert durch 100 ist und  $T_A$  die Temperatur der Luft innerhalb des Gerätes in Grad Celsius dividiert durch 100 ist. Die Kalibrationskonstanten  $K_2$  und  $K_3$  sind unabhängige Regressionsterme.

In der in Fig. 20 gezeigten Ausführungsform kann irgendein Wellenlängenkandidat gewählt werden, wie es oben beschrieben worden ist, der genaue Glucosemeßwerte ergibt. In einer bevorzugten Ausführungsform können die Wellenlängenkandidaten ungefähr A=771 nm, B=791 nm, C=1070 nm und D=1090 nm sein. Die obigen Wellenlängen können erhalten werden, wobei übliche 880 nm Infrarotleuchtdioden einschließlich schmaler Bandpaßfilter, die Wellenlängen bei 770/790 nm erzeugen, und übliche 950 nm Infrarotleuchtdioden verwendet werden, die bei den Wellenlängen 1070/1080 nm verwendet werden. Auch könnten Infrarotleuchtdioden mit Mittenwellenlängen bei längeren Wellenlängen als 950 nm ebenso verwendet werden.

Bei der tatsächlichen Verwendung ist es sehr wichtig, daß die Fingerspitze Umgebungslicht nicht ausgesetzt wird. Des weiteren ist es erwünscht, daß die tatsächliche Messung nahe der Rückseite des Fingernagels gemacht wird. Fig. 20 stellt eine Fingergrößeneinrichtung 82 dar, um den Finger des Benutzers sicher innerhalb des Geräts anzuordnen und eine ausreichende Sperrung des Umgebungslichts zu schaffen. Die Feder 87 drückt die Fingergrößeneinrichtung 82 gegen die Unterseite des Fingers der Person, wodurch ein sicherer Sitz geschaffen wird. Das lineare Potentiometer 88 ist mit der Fingergrößeneinrichtung 82 verbunden und kann die Fingerdicke einer Person messen. Des weiteren kann eine aufblasbare Membran oder eine Schaumblende (bei 79 dargestellt) verwendet werden, um den Finger der Person festzulegen und ebenfalls Licht abzuschirmen.

Fig. 20 stellt eine Meßleseausgangseinrichtung dar, die eine große Flüssigkristallanzeige 80 ist. Die Anzeige 80 ist vorteilhafter Weise mit einer großen Abmessung konstruiert, um das Lesen durch einen möglichen Benutzer zu erleichtern, der eine geringe Sehschärfe haben mag, eine der Nebenwirkungen von Diabetes.

In einer bevorzugten Ausführungsform umfaßt das ein nicht-invasives, selbstüberwachendes Glucosemeßgerät eine Einrichtung zum Anzeigen des Blutglucosewerts in zwei Systemen: mg/dl zur Verwendung in den USA und mmol/L zur Verwendung in Kanada. Der Prozessor/Steuerung 78, die in Fig. 20 gezeigt sind, können diese Aufgabe ausführen. Eine Änderung zwischen den zwei Anzeigearten würde typischerweise nur für die Anfangseinstellung verlangt werden. Somit könnte ein Schiebeschalter (nicht gezeigt) der an einem unbequemen Ort angeordnet ist, (bspw. in dem Batterieabteil) für diese Aufgabe verwendet werden.

Fig. 20 zeigt einen Eingang/Ausgangsstecker 84, der dem nicht-invasiven, selbstüberwachenden Glucosemeßgerät ermöglicht, mit einem "Hauptgerät" verbunden zu werden, das die Kalibrationskonstanten für das Gerät bestimmt und sie automatisch zu dem nicht-invasiven, selbstüberwachenden Glucosemeßgerät übertragen kann. Der Eingang/Ausgangsstecker 84 könnte auch mit einem äußeren Tastenfeld verbunden werden, um eine Handeingabe von Kalibritationskonstanten zu erlauben.

Die Arbeitsweise des nicht-invasiven, selbstüberwachenden Glucosemeßgeräts wird beschrieben wie folgt. Bevor eine Fingermessung gemacht wird, wird ein Druckknopf 80 einer Fronttafel gedrückt, der die optische Normierung liefert, die die "optische Norm" sein könnte, die von der leeren Kammer abgeleitet wird. Diese Messung würde eine "Dunkelkorrektur" einschließen, die eine Messung mit allen ausgeschalteten Infrarotleuchtdioden sein könnte, so daß ein Lichtleck erfaßt und automatisch korrigiert würde.

Fig. 20 stellt dar, daß, wenn der Finger in die Kammer 76 eingeführt wird, ein eingebauter Termistor 77 die Temperatur des Fingers mißt. Die Temperaturmessung wird zu zwei Zeiten gemacht, ungefähr in einem Abstand von fünf Sekunden, wobei der tatsächliche Temperaturterm  $T_s$  bestimmt wird, indem eine logarithmische Voraussagungsgleichung verwendet wird, wie sie in US-A-4,286,376 beschrieben ist. Es sollte darauf geachtet wer-



den, daß der Fingerhalter 79 sicher genug um den Finger paßt, um Licht auszusperren, und dennoch lose genug, daß der Puls-schlag bei der Messung nicht stört.

Ein zweiter Thermistor 73 ist innerhalb des Geräts zur Messung der Umgebungstemperatur angeordnet. Die Messung der Umgebungstemperatur könnte zu irgendeiner Zeit vor der tatsächlichen Verwendung des Geräts gemessen werden, aber vorzugsweise zur gleichen Zeit, wenn die optische Norm gemessen wird. Es wird keine logarithmische Voraussage für die optische Messung benötigt. Auch liefert eine Zeitsteuereinrichtung 74 in der Steuerschaltung 78 eine Batterieschutzfunktion, die das Gerät innerhalb von ungefähr zwei Minuten nach der letzten Messung ausschaltet. Kein Ausschalter wäre verlangt.

In einer weiteren Ausführungsform der vorliegenden Erfindung umfaßt das nicht-invasive, selbstüberwachende Glucosemeßgerät ein Speichereinheit 83 zum Speichern von Meßdaten eines Benutzers während einer Zeitdauer. Eine eingebaute Uhrfunktion könnte auch die Zeiten speichern, zu denen die Messungen vorgenommen wurden. Der Benutzer wäre dann fähig, das Gerät zu einem Arzt zu nehmen, der es mit einer Ausgabeeinrichtung verbinden könnte, wodurch die Informationen ausgedruckt werden. Dies würde dem Arzt erlauben, Informationen über die Veränderbarkeit des Glucosewerts zu erhalten, die bspw. während des Monats auftrat.

Gemäß einer anderen Ausführungsform der Erfindung wird unter Verwendung von Durchlässigkeitsanalysetechniken im nahen Infrarot Lichtenergie im nahen Infrarot bei Bandbreiten, die auf eine oder mehrere interessierende Wellenlängen zentriert sind, durch einen blutenthaltenden Abschnitt des Körpers einer untersuchten Person übertragen. Die Energie im nahen Infrarot tritt aus der untersuchten Person aus, im allgemeinen der Quelle für das nahe Infrarot gegenüberliegend, und wird von einer Erfassungseinrichtung erfaßt. Nach der Verstärkung des durch die Erfassungseinrichtung erzeugten Signals wird der

verstärkte Ausgang zu einem Ausgangssignal verarbeitet, das die Menge an Glucose in dem Blut der Person angibt.

Fig. 21 stellt ein nicht-invasives, selbstüberwachendes Glucosemeter 1 dar, das ausgelegt ist, Blutglucosewerte unter Verwendung der Durchlässigkeit im nahen Infrarot durch den fernliegenden Abschnitt des Fingers einer untersuchten Person zu messen. Das Analysegerät enthält wenigstens eine Energiequelle im nahen Infrarot um Energie im nahen Infrarot in den Finger der untersuchten Person einzuführen. In einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung umfaßt die Einführeinrichtung bis zu sechs oder mehr Punktquellen im nahen Infrarot (Infrarotleuchtdioden für das nahe Infrarot). Die Infrarotleuchtdioden 171 und 172 sind zum Zweck der Darstellung in Fig. 21 gezeigt. Das Analysegerät verwendet auch eine Erfassungseinrichtung 175, um Energie im nahen Infrarot zu erfassen, die aus dem Körperteil der untersuchten Person austritt. Die Erfassungseinrichtung 175 ist elektrisch mit einer Datenverarbeitungseinrichtung 178 gekoppelt, die gemäß ihrer Programmierung das von der Erfassungseinrichtung 175 erzeugte Signal zu einem Signal verarbeitet, das die Glucosemenge angibt, die in dem Blut der untersuchten Person vorhanden ist. Der Verstärker 190 verstärkt das Signal, das von der Erfassungseinrichtung 175 erzeugt worden ist, bevor es in der Verarbeitungseinrichtung 178 empfangen wird.

Wie es in Fig. 21 dargestellt ist, sind die Infrarotleuchtdioden 171 und 172, die Erfassungseinrichtung 175 und die Verarbeitungseinrichtung 178 in eine geringgewichtigen, von Hand gehaltenen Gehäuseeinheit 170 enthalten. In einer bevorzugten Ausführungsform ist die Gehäuseeinheit 170 bearbeitet oder aus Kunststoff geformt.

Die beispielhaften Infrarotleuchtdioden 171 und 172 sind durch eine Lichttrennwand 186 getrennt und so angeordnet, daß die Energie im nahen Infrarot durch das Fenster 191, das lichtstreuend sein kann, und auf die Haut der untersuchten

Person gelenkt wird. Optische Filter, die bei 192 und 193 dargestellt sind, sind zwischen jeder Infrarotleuchtdiode und dem Fenster 191 zum Filtern des Lichts im nahen Infrarot angeordnet, wodurch das Band des Lichts im nahen Infrarot, das auf die Person auftrifft, optimiert wird.

Ein wichtiges Merkmal der vorliegenden Erfindung ist die Patroneneinrichtung 195, die an der Gehäuseeinheit eingreift. In einer bevorzugten Ausführungsform ist die Patroneneinrichtung 195 austauschbar und wird in das Analysegerät 170 durch eine Aufnahmeöffnung 196 eingesteckt, wie es in Fig. 22 gezeigt ist. Die Patrone 195 enthält elektronische Speichereinrichtungen 197A und 197B zum Speichern von Daten, die einen einzelnen Benutzer betreffen und von Gerätesoftware. Beispielsweise speichert die Speichereinrichtung 197A, wie ein Speicher mit wahlfreiem Zugriff RAM, eine Reihe von Glucosemessungen, die Zeit und das Datum aller Messungen, die von dem Analysegerät gemacht worden sind, die Gesamtzahl der Messungen, die bei Verwendung einer bestimmten Batterie gemacht worden sind, sowie Kalibritationskonstanten (die für den einzelnen Benutzer einzigartig sind) zur Verwendung durch den Datenprozessor 178. In einer bevorzugten Ausführungsform ist die Speichereinrichtung 197B ein Chip mit einem löschbaren, programmierbaren Nurlesespeicher EPROM, der die Software zum Betreiben des analytischen Geräts 170 enthält, so daß das erneute Programmieren des Geräts 170 durch Einführen einer aktualisierten Patrone erleichtert werden kann.

In gewissen Ausführungsformen umfaßt die Patrone 195 auch eine Stromquelleneinrichtung, wie die dargestellte Batterie 189, um Strom dem quantitativen Analysegerät im nahen Infrarot zuzuführen. Die Speichereinrichtungen 197A und 197B und die Batterie 189 sind mit der Verarbeitungseinrichtung 178 über die Schnittstelle 189 in elektrischer Verbindung.

Ein Gerät zur nicht-invasiven Messung von Blutglucose sollte genaue Messungen für jeden Glucosewert einer Person geben, der

irgendwo zwischen ungefähr 40 mg/dl bis so hoch wie 500 mg/dl ist. In einem typischen Glucosetoleranztest, der zur Kalibrierung verwendet wird, können Änderungen des Glucosewerts einer Person innerhalb des Bereiches von ungefähr 50 mg/dl bis ungefähr 150 mg/dl erwartet werden. Als ein Ergebnis ist es, eine Benutzerkalibrierung für ein Gerät zu schaffen, das den gesamten Bereich überdeckt, im wesentlichen unmöglich. Das Extrapolieren von Informationen von diesen geringen Kalibrationsdaten, wobei Algorithmen mit einem einzigen veränderbaren Term verwendet werden, die oben gezeigt sind, können Fehler hervorrufen, wenn Glucosewerte in den Extrembereichen des gesamten Bereiches möglicher Glucosewerte gemessen werden. Diese möglichen Fehler ergeben sich aus der Nichtlinearität der Extrapolationswerte, wie es in den Fig. 24A und 24B dargestellt ist.

Um die nichtlineare Extrapolation zu korrigieren, werden Algorithmen, die mehrere Regressionssterme umfassen, verwendet, die eine genaue Voraussagung der Blutglucosemessung über einen weiten Bereich ermöglichen. Solche Terme können einzelne  $\log 1/I$  Terme sein oder können eine mehrfache Zahl erster oder zweiter Ableitungsterme mit oder ohne einem Normalisierungsnenner sein. Die Extrapolation ist jedoch äußerst zuverlässig, wenn normalisierte Divisionsterme verwendet werden, die bei vielen Arten von Meßänderungen selbstkorrigierend sind, wie es in den Fig. 24C und 24D dargestellt ist. Diese Selbstkorrektur tritt auf, weil der Zähler und der Nenner normalerweise mit dem gleichen Fehler multipliziert werden, wodurch sich der Fehler von selbst aufhebt. Beispiele dieser Terme schließen normalisierte erste und zweite Ableitungsdivisionsterme ein. In einer Ausführungsform werden Algorithmen, die zwei oder mehrere normalisierte Divisionsterme enthalten, verwendet.

Daten bei einer Mehrzahl von physikalischen Parametern der untersuchten Person können auch in Verbindung mit der Mehrwellenlängenanalyse im nahen Infrarot verwendet werden, wie in dem früheren US-A-4,633,087, um die Genauigkeit der gegenwärtigen Blutglucosemessungen zu verbessern. Des weiteren kann

die Genauigkeit der Blutglucosemessung verbessert werden, indem der Fehler ausgeschlossen wird, der sich aus einer Vorspannungsverschiebung bei den Quellen im nahen Infrarot ergibt.

Jede austauschbare Patrone 195 ist gekennzeichnet, daß sie zu einer bestimmten Person gehört, weil sie personenbezogene Kalibrationswerte für diese Person enthält. Eine Benutzerschutzeinrichtung ist vorgesehen, um sicherzustellen, daß eine Austauschpatrone, die Kalibrationsinformationen einer Einzelperson enthält, nur von dieser Einzelperson in der richtigen Einheit verwendet wird. In einer Ausführungsform wird ein Benutzerschutz durch einen "Quittungsaustausch"-Code ausgeführt, der zwischen der Austauschpatrone und der Einheit übertragen wird. Der Codiervorgang umfaßt, eine oder mehrere Kalibrationskonstanten in der Patrone in die Einheit zu übertragen, wobei die Konstante als der "Quittungsaustausch" verwendet wird. Bei einer bevorzugten Ausführungsform werden alle Kalibrationskonstanten für eine bestimmte Einzelperson als der "Quittungsaustausch" verwendet.

In der in Fig. 21 gezeigten Ausführungsform werden Wellenlängen zur Ausführung der Analyse im nahen Infrarot ausgewählt, daß sie genaue Glucosemeßwerte liefern. In einer Ausführungsform sind die Wellenlängen ungefähr A=771 nm, B=791 nm, C=1070 nm und D=1080 nm. Die Wellenlängen von 771 nm und 791 nm können erhalten werden, wobei übliche Infrarotleuchtdioden mit einer Mittenwellenlänge von 880 nm in Kombination mit schmalen Bandpaßfiltern verwendet werden. Infrarotleuchtdioden, deren Mittenwellenlängen bei längeren Wellenlängen sind, wie die übliche Infrarotleuchtdioden mit 950 nm, sind zweckmäßig, um einen Ausgang von 1070 nm und 1080 nm zu erzeugen, wenn sie mit geeigneten optischen Filtern kombiniert werden. Bei einer bevorzugten Ausführungsform sind die Wellenlängen ungefähr A=667 nm, B=687 nm, D=1059 nm und E=1079 nm.

Es ist sehr wichtig, daß die Fingerspitze der untersuchten Person Umgebungslicht nicht ausgesetzt wird. Des weiteren ist es erwünscht, daß die tatsächliche Messung nahe der Rückseite des Fingernagels gemacht wird. Ein Fingeranschlag 181, der in Fig. 21 dargestellt ist, erleichtert das richtige Anordnen des Fingers der untersuchten Person. Fig. 21 stellt auch eine Fingerhalteeinrichtung 182 dar, um den Finger des Benutzers sicher innerhalb des Geräts anzuordnen und eine ausreichende Sperre für das Umgebungslicht zu schaffen. Die Feder 187 drückt die Fingerhalteeinrichtung 182 gegen die Unterseite des Fingers der untersuchten Person, wodurch ein sicherer Sitz geschaffen wird. Das lineare Potentiometer 188 ist mit der Fingerhalteeinrichtung 182 verbunden und kann die Fingerdicke einer Einzelperson messen. Des weiteren wird eine aufblasbare Membran oder Gummi/Schaumblende (bei 179 dargestellt) verwendet, um den Finger der untersuchten Person festzulegen und das Licht abzuschirmen. Die aufblasbare Membran kann ebenfalls den Blutpuls messen.

In einer bevorzugten Ausführungsform ist die Lichtabschirmungsabdeckung 194, die in Fig. 21 gezeigt ist, drehbar an dem Analysegerät 170 befestigt und schließt über die Fingerkammer 176, wodurch im wesentlichen eine Gesamtsperre von Umgebungslicht geschaffen wird. Die Abdeckung 194 erstreckt sich über die gesamte Seite des Analysegeräts und ist an deren Boden in der Ausnehmung 183 festlegbar. Ein Gummistreifen 199 ist an der Abdeckung 194 befestigt und erleichtert des weiteren das Sperren von Umgebungslicht.

Um die Verwendung des Geräts von Erwachsenen und Kindern zu erleichtern, ermöglichen die Fingermeßabschnitte des Geräts zwei oder mehrere Einsätze unterschiedlicher Größe. Wie es in den Fig. 25A und 25B dargestellt ist, ist der Einsatz 31A für die Größe eines Fingers eines Erwachsenen geeignet und der Einsatz 31B ist für die Größe eines Kinderfingers geeignet. Einsätze, die einen Finger irgendeiner Größe aufnehmen, können verwendet werden.

Fig. 21 stellt des weiteren eine Flüssigkristallanzeige 180 dar. Die Flüssigkristallanzeige 180 ist vorteilhafterweise mit großen Abmessungen konstruiert, um das Lesen durch einen möglichen Benutzer zu erleichtern, der ein schwaches Augenlicht haben kann, eine der Nebenwirkungen von Diabetes.

In einer bevorzugten Ausführungsform umfaßt das analytische Instrument eine Einrichtung zum Anzeigen des Blutglucosewerts in zwei Systemen: die mg/dl Einheit zur Verwendung in den USA und die mmol/L Einheit zur Verwendung in Kanada. Eine Prozessoreinrichtung 178, die in Fig. 21 gezeigt ist, kann diese Aufgabe ausführen. Eine Änderung zwischen zwei der Anzeigeararten würde typischerweise während der anfänglichen Einstellung gemacht. Somit könnte ein Schiebeschalter (nicht gezeigt), der an einer unbequemen Stelle angeordnet ist (bspw. in dem Batterieabteil), verwendet werden, die erwünschte Anzeige auszuwählen.

Fig. 23 zeigt den Eingang/Ausgangstecker 184, der Teil der austauschbaren Patrone 195 bildet und elektrisch mit der Steuerung/Prozessor 178 des Analysegeräts 170 verbunden ist. Der Eingangs/Ausgangsstecker 184 ermöglicht, daß das Analysegerät 170 mit einem "Hauptgerät" verbunden wird, das ermöglicht, Kalibrationskonstanten, die durch das Hauptgerät bestimmt worden sind, wie es oben beschrieben wurde, automatisch während der Kalibrationseinstellung dem Analysegerät zu übertragen. Des weiteren kann der Eingangs/Ausgangsstecker 184 an einem äußeren Tastenfeld angebracht werden, das die Eingabe von Kalibrationskonstanten von Hand erlaubt.

Die Arbeitsweise des nicht-invasiven, quantitativen Analysegeräts wird ohne weiteres offensichtlich. Bevor eine Fingermessung gemacht wird, wird ein Fronttafelldrückknopf 185 gedrückt, der eine optische Normierung liefert. Die optische Normierung wird ausgeführt, indem die leere Fingerkammer gemessen wird. Die Optimierung kann auch eine "Dunkelkorrektur"-Messung ein-

schließen, wobei alle Infrarotleuchtdioden ausgeschaltet sind, so daß ein Lichtleck erfaßt und automatisch korrigiert werden kann.

Fig. 21 stellt dar, daß, wenn der Finger in die Kammer 176 eingeführt wird, eine eingebauter Thermistor 177 die Temperatur des Fingers mißt. Die Temperaturmessung wird zu zwei Zeiten durchgeführt, in einem Abstand von ungefähr fünf Sekunden, wobei eine Temperaturmessung unter Verwendung einer logarithmischen Voraussagegleichung bestimmt wird, wie es in US-A-4, 286,376 beschrieben ist. Es sollte darauf geachtet werden, sicherzustellen, daß der Fingerhalter 182 sicher genug um den Finger paßt, um Licht auszusperren, und dennoch ausreichend lose, um sicherzustellen, daß der Pulsschlag die Messung nicht stört. Eine bessere Genauigkeit kann erreicht werden, wenn eine einzelne Messung enthält, den Finger zweimal einzuführen.

Ein zweiter Thermistor 173 ist innerhalb des Analysegeräts 170 zum Messen der Temperatur der Umgebungsluft darin angeordnet. Die Temperaturmessung der Umgebungsluft könnte zu irgendeiner Zeit vor der tatsächlichen Verwendung des Geräts gemacht werden, aber vorzugsweise zu der Zeit, wenn die optische Norm gemessen wird. Es wird keine logarithmische Voraussage für die Temperaturmessung der Geräteluft benötigt. Auch liefert eine Zeitsteuereinrichtung 174 in der Prozessoreinrichtung 178 eine Batterieschutzfunktion, die das Gerät innerhalb einer vorbestimmten Zeitdauer abschaltet, nachdem eine Messung gemacht worden ist. In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung schaltet die Batterieschutzfunktion das Gerät innerhalb von ungefähr zwei Minuten nach der letzten Messung ab. Obgleich einer zusätzlich vorgesehen werden kann, hebt diese Schutzfunktion die Notwendigkeit eines "Aus"-Schalters auf.

Die Prozessoreinrichtung 178 und die Speichereinrichtungen 197A und 197B ermöglichen vorteilhafterweise einem Benutzer, seine oder ihre vorhergehenden Glucosewerte einschließlich der



Zeit und des Datums dieser Messungen aufzurufen. In einer bevorzugten Ausführungsform können zwischen ungefähr acht und zehn früheren Messungen in umgekehrter Reihenfolge aufgerufen werden.

Das analytische Gerät umfaßt vorzugsweise eine Einrichtung, um auf der Anzeige 180 die Anzahl der Tage anzugeben, die bleiben, bevor die austauschbare Patrone ausgetauscht werden muß. Auf diese Information kann von der Speichereinrichtung 197A zu irgendeiner Zeit zugegriffen werden, indem der Druckknopf 185 gedrückt wird. In einer bevorzugten Ausführungsform erscheint diese Information automatisch auf der Anzeige 180, wenn das Gerät eingeschaltet wird, wobei fünf Tage vor dem Austausch begonnen wird. Das Analysegerät 170 schließt auch eine Batterieschutzfunktion ein, die eine übermäßige Batteriebelastung verhindert. Während des Kalibrationsvorgangs werden viele batteriebelastenden, optischen Abtastungen verlangt. In einer bevorzugten Ausführungsform erlaubt eine vorprogrammierte Schaltung einem Benutzer, nicht mehr als fünf aufeinanderfolgende Messungen zu machen, ohne ein Minimum von zehn Minuten zu warten, bevor weitere Messungen gemacht werden.

Bei anderen Ausführungen verwendet das Analysegerät einen Sprachsynthesizer 169, der elektrisch mit der Prozessoreinrichtung 178 verbunden ist, um für das Gerät eine Sprachfähigkeit zu schaffen. Dieses Merkmal wird verwendet, um das Aufrufen eines Patienten zu schaffen, sowie eine Hörausgabe zu liefern. Dies ist von besonderem Wert bei Patienten, deren Sehstärke äußerst schwach ist.

Bei einem anderen Gesichtspunkt der vorliegenden Erfindung verwendet ein geringgewichtiges, von Hand gehaltenes Gerät das Prinzip der Lichtwechselwirkung, um den Blutglucosewert nicht-invasiv zu messen, indem ein optischer Sender und eine Erfassungseinrichtung auf der Hautoberfläche nahe entweder einer Arterie oder Vene angeordnet werden.

In einem geringewichtigen, von Hand gehaltenen Wechselwirkungsanalysengeräts 250, das in Fig. 26 dargestellt ist, ist eine oder mehrere Einrichtungen eingeschlossen, um wenigstens eine Punktquelle naher Infrarotenergie einer vorbestimmten interessierenden Bandbreite zu liefern, die innerhalb einer ersten Kammer 260 des Geräts 250 angeordnet ist. Die Punktquelleneinrichtung im nahen Infrarot ist so angeordnet, daß nahe Infrarotenergie, die von der Punktquelleneinrichtung ausgesandt wird, durch die Linse 252 durch das Fenster 254 hindurch und auf die Haut der untersuchten Person fokussiert wird. Die Punktquelleneinrichtung im nahen Infrarot kann eine oder mehrere Infrarotleuchtdioden umfassen. Zwei solcher Infrarotleuchtdioden 256 und 258 sind in Fig. 26 dargestellt. In anderen Ausführungsformen, die eine Mehrzahl von Infrarotleuchtdioden verwenden, können drei, vier oder mehr Infrarotleuchtdioden als Punktquelleneinrichtungen verwendet werden.

Eine optische Erfassungseinrichtung, die schematisch in Fig. 26 dargestellt und mit dem Bezugszeichen 268 bezeichnet ist, ist in einem unteren Endabschnitt der zweiten Kammer 270 angeordnet. Die Innenwand 274 ist zwischen der Erfassungseinrichtung 268 und einem Beleuchtungsabschnitt 260 angeordnet, wodurch eine optisch isolierende Maske geschaffen wird, die verhindert, daß nahe Infrarotstrahlung von den Punktquelleneinrichtungen und/oder der Linse 252 unmittelbar auf die Erfassungseinrichtung 268 auftrifft. Die optische Erfassungseinrichtung 268 im nahen Infrarot erzeugt ein elektrisches Signal, wenn Strahlung im nahen Infrarot dadurch erfaßt wird.

Die optische Erfassungseinrichtung 268 ist mit dem Eingang eines elektrischen Signalverstärkers 262 durch eine geeignete elektrische Leitungseinrichtung 263 verbunden. Der Verstärker 262 kann ein preiswerter, integrierter Signalverstärker sein und verstärkt die Signale, die erzeugt werden, wenn die nahe Infrarotenergie die Erfassungseinrichtung 268 trifft. Der Ausgang des Verstärkers 262 wird einer Steuerung/Datenprozessor

und einer Anzeigeansteuerung 264 zugeführt, die ein Signal zu der Ausleseeinrichtung 266 liefert.

Das Wechselwirkungsanalysegerät 250 schließt ferner eine austauschbare Patroneneinrichtung 280 ein, die an der Gehäuseeinheit eingreift. In einer bevorzugten Ausführungsform wird die Patroneneinrichtung 280 in das Analysegerät 250 durch eine Aufnahmeöffnung 272 hindurch eingesteckt, wie es in Fig. 27 gezeigt ist. Die Patrone 280 ist im wesentlichen identisch mit der Patrone 195, die oben erörtert worden ist, und enthält eine Batterieenergiequelle 276, eine elektronische Speichereinrichtung 278A, wie einen Speicher mit wahlfreiem Zugriff RAM, zum Speichern von Daten, die einen einzelnen Benutzer betreffen, und eine Speichereinrichtung 278B, wie einen löschbaren, programmierbaren Nurlesespeicher EPROM zum Speichern der Software des Geräts. Des weiteren führt die Patrone 280 die gleichen Betriebsfunktionen aus, wie sie unter Bezugnahme auf die Patrone 195 geoffenbart worden sind. Die Speichereinrichtungen 278A und 278B und die Batterie 279 sind in elektrischer Verbindung mit einer Steuerung/Datenprozessor 264 über die Schnittstelle 279.

Bei der Verwendung wird das Analysegerät 250 so angeordnet, daß seine flache Unterseite auf der Haut unmittelbar oberhalb einer markanten Vene des Handgelenks der zu untersuchenden Person ruht. Das Wechselwirkungsgerät 250 ist besonders zweckmäßig zum Messen des Blutglucosewerts von kleinen Kindern, deren Finger zu klein sein können, genaue Ergebnisse zu erreichen, wenn das Analysegerät der Fig. 21 verwendet wird.

Gemäß einem anderen Gesichtspunkt der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Benutzerkalibrierung des Analysegeräts im nahen Infrarot für den einzelnen Benutzer geoffenbart. Bei der herkömmlichen Analyse im nahen Infrarot verlangt der Kalibrationsvorgang eine merkliche Anzahl von "Proben" (d.h., einen Satz optischer Messungen) mit bekannter Laboranalyse der interessierenden Parameter (z.B. Protein im Weizen). Die Not-

wendigkeit einzelner laboranalyasierter Proben bei der herkömmlichen Analyse ergibt sich aus der Tatsache, daß jede Probe und demgemäß die Parametermessung vollständig unabhängig von der vorhergehenden Probe ist. Beispielsweise verlangt jede Weizenprobe, wenn ein Instrument kalibriert wird, Protein im Weizen zu messen, eine getrennte Laboranalyse.

Jedoch ist bei der Benutzerkalibration für die Blutglucose diese a priori Annahme nicht wahr. Es ist bekannt, daß, wenn ein Diabetiker Nahrung isst, der Blutglucosewert des Diabetikers während der nächsten fünfzehn Minuten bis zu einer halben Stunde ansteigt. Diese bekannte Eigenschaft der Richtungsänderung bei dem Blutglucosewert einer Einzelperson ist ein wichtiger Faktor zur vereinfachten Benutzerkalibrierung.

Fig. 28 stellt ein leichtes und zuverlässiges Verfahren zur Benutzerkalibrierung dar, worin eine Mehrzahl von Blutproben von einer Einzelperson zu vorbestimmten Zeitintervallen erhalten wird, die nicht die gleiche Dauer haben müssen, und während einer vorbestimmten Zeitdauer. Blutglucosewerte werden dann für jede Blutprobe durch irgendein geeignetes Bezugsverfahren erhalten, wie ein Glucose Meter 2300G, hergestellt von Yellow Springs Instrument Co. Diese Informationen dienen als die Labordaten. Die Blutproben und die Messungen der Blutglucosewerte können erhalten werden, wobei irgendeine andere geeignete Einrichtung verwendet wird, wie ein im Handel erhältlicher Biostator.

In einer bevorzugten Ausführungsform werden die Blutglucosewertmessungen von einem weit erhältlichen, selbstüberwachenden Glucose Meter ("SMGM") erhalten. Die in dem selbstüberwachenden Glucose Meter verwendete Technik schließt ein, eine Lanzette zu verwenden, um Blut von einer Fingerspitze abzusaugen. Ein Bluttröpfchen wird dann auf einem chemisch beladenen Kunststoffstreifen angeordnet, der in das Gerät eingeführt wird. Das Gerät mißt die Blutglucosewerte und zeigt sie dann digital an.

Die vorbestimmte Zeitdauer, in der die Blutproben genommen werden, ist typischerweise ungefähr eine alle 10-20 Minuten und während ungefähr einer halben Stunde bis eineinhalb Stunden. Die Blutglucosewertdaten werden dann in irgendein geeignetes Rechengerät eingegeben, wie einen Computer, der eine Mehrfachregressionsanalyse ausführen kann. In einer bevorzugten Ausführungsform werden die Blutglucosewertdaten in das Analysegerät für das nahe Infrarot eingegeben.

Auch wird in einer bevorzugten Ausführungsform das vorbestimmte Zeitintervall ausgewählt, so daß tatsächliche Blutglucosemessungen bei verschiedenen Werte erhalten werden, während das Blut der Einzelperson "mit einer Spitze versehen wird" (d.h., eine kalorische Einnahme). Beispielsweise wird eine erste Blutglucosemessung nach nächtlichem Fasten genommen. Nach dieser Messung nimmt die Einzelperson entweder eine Dextroselösung und nimmt sie ein oder ißt eine Mahlzeit, die den Blutglucosewert der Einzelperson hebt. Eine zusätzliche Fingerspitzenmessung wird dann nach ungefähr fünfzehn Minuten ausgeführt. Dies wird ungefähr alle fünfzehn Minuten während einer Stunde wiederholt. Eine Gesamtzahl von vier Fingerspitzenmessungen wird bei der bevorzugten Ausführungsform genommen. Die Messungen der Blutglucosewerte der Proben könnten auch zu vorbestimmten Zeitintervallen genommen werden, die keine gleiche Länge haben, bspw. alle zehn Minuten, fünfundzwanzig Minuten, fünfundvierzig Minuten und nach einer Stunde und zehn Minuten. Das vorbestimmte Zeitintervall kann irgendein Zeitintervall sein, das dem Blutglucosewert der Einzelperson ermöglicht, während wenigstens einer Dauer gemessen zu werden, wo sich der Blutglucosewert der Einzelperson ändert.

Während der Zeitdauer, während der die Blutproben genommen werden, werden optische Messungen im nahen Infrarot ausgeführt und aufgezeichnet, wobei das nicht-invasive Blutglucosegerät verwendet wird. Diese optischen Messungen sollten ungefähr einmal pro Minute gemacht werden. Eine Gesamtzahl von ungefähr

60 Gruppen an optischer Information wird in der bevorzugten Ausführungsform aufgezeichnet.

Das Verfahren der vorliegenden Erfindung wird verwendet, um das Analysegerät für das nahe Infrarot nicht nur für Blutglucosewerte zu kalibrieren, sondern auch für irgendeine bekannte Eigenschaft des Bluts. Beispielsweise ist eine a priori Kenntnis der Insulinwerteigenschaften in dem Körper bekannt und das Verfahren der vorliegenden Erfindung könnte verwendet werden, ein Nahinfrarotgerät zur Messung der Insulinwerte zu kalibrieren.

Die bei den optischen Messungen ausgeführte Kalibrationsregressionsanalyse wird nachfolgend beschrieben. Die Kalibrationsregressionsanalyse der vorliegenden Erfindung verwendet eine Einrichtung, um linear die Blutglucosewertmessungen zu interpolieren, die von den einzelnen Blutproben mit den optischen Messungen im nahen Infrarot gemacht worden sind. Insbesondere wird eine lineare Interpolation verwendet, Laborwerte den optischen Messungen im nahen Infrarot zwischen benachbarten Paaren von vier Glucosemessungen an Fingerspitzen zuzuordnen, die ungefähr fünfzehn Minuten beabstandet bei der bevorzugten Ausführung genommen worden sind. Die lineare Interpolation wird ausgeführt, um Glucosewerte für die besonderen Zeiten zu liefern, als die optischen Messungen gemacht worden sind, so daß sie die unabhängige Variable der Regressionsanalyse wird. Somit liefert bei der bevorzugten Ausführungsform eine Gruppe von vier tatsächlichen Fingerspitzenmessungen Informationen für ungefähr 60 Gruppen von optischen Messungen im nahen Infrarot. Die Regressionsanalyse wird durch einen Signalprozessor mit irgendeinem geeigneten Verfahren ausgeführt, wie es oben geoffenbart worden ist.

Da die lineare Interpolation enthält, erwartete Werte auf der Grundlage von bekannten Werten mathematisch zuzuordnen, wobei ein Interpolationsalgorithmus verwendet wird, besteht die Möglichkeit eines Fehlers. Bei der Analyse im nahen Infrarot ist

es bekannt, daß der Laborwert, der zu irgendeiner bestimmten Zeit durch das Interpolationsverfahren zugeordnet wird, möglicherweise fehlerhaft gegenüber dem tatsächlichen Blutglucosewert zu diesem Zeitpunkt ist. Diese Fehler ergeben sich typischerweise aus der Ungenauigkeit der Messungen eines nicht-invasiven, selbstüberwachenden Glucosemeßgeräts und aus Fehlern aufgrund der Verwendung interpolierter Werte zwischen den Zeiten der Messungen des nicht-invasiven, selbstüberwachenden Glucosemeßgerät.

Obgleich eine Fehlermöglichkeit in den interpolierten Werten vorhanden ist, haben beträchtliche Untersuchungen in der nahen Infrarottechnologie gezeigt, daß solche Fehler die Kalibrationsgenauigkeit nicht merklich beeinträchtigen. Der Grund, daß die Genauigkeit nicht beträchtlich geopfert wird, ist, daß die Anzahl von Kalibrationsproben, d.h., optische Messungen im nahen Infrarot, viel größer als die Anzahl der Regressionsterme in dem Regressionsalgorithmus ist. Beispielsweise kann die Regressionsanalyse, die bei der vorliegenden Erfindung durchgeführt wird, wie es oben geoffenbart wurde, ungefähr drei Regressionsterme verwenden. Typischerweise tritt eine annehmbare Genauigkeit bei der Kalibration im nahen Infrarot auf, wo ungefähr zehn Proben für jeden Regressionsterm verwendet werden. In einer bevorzugten Ausführungsform werden ungefähr 60 Proben verwendet, und die Gesamtzahl der Regressionsterme ist ungefähr drei oder vier. Somit werden ungefähr fünfzehn Proben pro Regressionsterm verwendet. Ferner kann dieses Verfahren während mehrerer Tage wiederholt werden, was die statistische Signifikanz verstärkt.

Ein nicht-invasives Blutglucosemeßgerät im nahen Infrarot, das benutzerkalibriert werden kann, wobei das Verfahren der vorliegenden Erfindung, wie es oben geoffenbart worden ist, verwendet wird, ist schematisch in Fig. 21 dargestellt.

In einer bevorzugten Ausführungsform wird die Notwendigkeit, eine Datenverbindung zu einem Hauptcomputer herzustellen, aus-

geschlossen, indem die Blutglucosewertmessungen der einzelnen Proben in das Analysegerät durch eine Tastatur an dem Gerät selbst (nicht gezeigt) eingegeben werden wird.

Das Verfahren zur Benutzerkalibrierung eines nicht-invasiven Blutglucosemeßgeräts gemäß der vorliegenden Erfindung kann auch verwendet werden, Analysegeräte zu kalibrieren, die ein Reflexionsvermögen oder eine Wechselwirkung im nahen Infrarot verwenden, wie es oben geoffenbart worden ist.

Dieses neuartige Verfahren überwindet die Schwierigkeiten bei den Verfahren nach dem Stand der Technik, indem eine leichte und zuverlässige Benutzerkalibration von nicht-invasiven Blutglucosemeßgeräten geschaffen wird, die ohne weiteres auf einer Heimbasis gemacht werden kann.

Weitere Ausführungsformen von nicht-invasiven Blutglucosemeßgeräten im nahen Infrarot, die gemäß dem Verfahren der vorliegenden Erfindung benutzerkalibriert werden können, werden unter Bezugnahme auf die Fig. 29 und 30 beschrieben.

Die Analysegeräte 311 und 411 im Infrarot, die in Fig. 29 bzw. 30 dargestellt sind, arbeiten im wesentlichen identisch, wie es unter Bezugnahme auf die obige Fig. 21 geoffenbart worden ist. Das Benutzerkalibrationsverfahren wird mit zwei alternativen Verfahren beschrieben. Erstens, wie es in Fig. 29 dargestellt ist, wird ein Kalibrationssystem 330 mit dem Analysegerät 311 verbunden und es sammelt optische Daten, wenn Messungen genommen werden, und die Zeit jeder Messung. Das Kalibrationssystem 330 ermöglicht auch, daß die Glucosewerte von den Fingerspitzenmessungen von Hand über ein Tastenfeld 332 an dem Kalibrationssystem 330 in Intervallen von ungefähr 15 Minuten bis 1,5 Stunden eingegeben werden. Wenn ausreichend Daten erhalten worden sind, wie nach den oben beschriebenen, vorbestimmten Zeitintervallen, führt das Kalibrationssystem eine Mehrfachregressionsanalyse durch, berechnet die Kalibrationskonstanten für die linearen Regressionsalgorithmen. Die



berechneten Kalibrationskonstanten werden dann zur austauschbaren Patronen 320 übertragen, die in das Kalibrationssystem 330 eingesteckt ist, oder in eine austauschbare Patrone, die in dem Analysegerät 311 eingebaut ist und es wird eine andere in das Kalibrationssystem 330 eingeführt. Bei dieser Methode könnte das Kalibrationssystem 330 in einem Arztbüro sein und auch eine Ausdruckeinrichtung für die austauschbaren Patronen haben.

Eine alternative Methode, die in Fig. 30 dargestellt ist, verlangt kein Kalibrationssystem, wie es oben erörtert worden ist. Bei dieser Methode enthält die austauschbare Patrone, löschbare, programmierbare Nurlesespeicher EPROM, die programmiert sind, um eine Mehrfachregressionsanalyse auszuführen. Das Analysegerät 441 hat ein Tastfeld 442, das typischerweise 11 Tasten (bspw. "0" bis "9" plus eine Eingabetaste) aufweist, um die Fingerspitzenablesungen eingeben zu können. Bei einer anderen Ausführungsform werden die Fingerspitzenablesungen von einer äußeren Tastatur oder eine austauschbaren Patrone eingegeben. Nachdem die Regressionsanalyse ausgeführt worden ist, speichert das Analysegerät die Kalibrationskonstanten in der austauschbaren Patrone. Zur gleichen Zeit löscht das Analysegerät das Regressionsprogramm, wobei dem löschbaren, programmierbaren Nurlesespeicher EPROM ermöglicht wird, verwendet zu werden, um Zeit/Daten und Glucosewerte während einer vorbestimmten Zeitdauer, bspw. von drei Monaten, zu speichern.

Gemäß einem anderen Gesichtspunkt der Erfindung wird ein Verfahren geoffenbart, um eine Benutzerkalibration zu liefern, die über einen Bereich von Hauttemperaturen gültig ist. Es ist gut erwiesen, daß die Temperatur die Energieabsorption im Wasserband des nahen Infraroten beeinflusst. Des weiteren kann, da der menschliche Körper keine konstanten Temperaturen an den Extremitäten aufrechterhält, bspw. den Fingern, die Kalibrationsgenauigkeit verbessert werden, indem die Wirkungen der Temperaturänderung eingeschlossen werden.

Die Wirkung von Temperaturänderungen bei der Blutglucosekalibration hat eine direkte, anwendbare Analogie bei landwirtschaftlichen Geräten im nahen Infrarot. Beispielsweise würden, wenn die Kalibration zur Messung von Protein in Weizen bei allen Weizenproben nahe der Raumtemperatur durchgeführt würde, große Fehler auftreten, wenn diese Kalibrierung dann verwendet würde, das Protein in Weizenproben bei merklich unterschiedlichen Temperaturen vorauszusagen.

Dieser mögliche Fehler wird in hohem Maß vermieden, indem beabsichtigt die Temperatur von Proben während Weizenkalibrationen geändert werden. Beispielsweise werden einige Weizenproben in einem Kühlschrank aufbewahrt und dann unmittelbar einem NIR-Gerät gemessen. Andere Weizenproben werden in Gefrierereinrichtungen aufbewahrt und dann unmittelbar mit dem NIR-Gerät gemessen. Diese Methode hat sich als sehr erfolgreich bei landwirtschaftlichen Produkten, wie Weizen, herausgestellt und hat gezeigt, genaue Messungen bei extremen Temperaturen zu liefern.

Eine analoge Methode liefert eine genaue Blutglucosekalibrierung. Insbesondere wird die Fingertemperatur einer Einzelperson gezwungen einen Bereich während des Kalibrationsvorgangs zu haben. Optische Aufzeichnungen werden während der Kalibration in einem Bereich von Hauttemperaturen genommen.

Fingertemperaturänderungen können hervorgerufen werden, indem irgendeine herkömmliche Methode verwendet wird. Beispielsweise wird gemäß einer Technik der vorliegenden Erfindung ein kleines Gefäß mit Wasser bei Raumtemperatur gefüllt. Die Einzelperson, die untersucht werden soll, führt dann die Hand in einen Kunststoffbeutel ein, wobei der obere Rand des Beutels offengelassen wird. Die unbeutelte Hand wird dann in das Wasser eingeführt, wobei vermieden wird, das Wasser mit der Haut zu berühren. Die Hand wird wenigstens während einer Minute in dem Wasser gelassen. Eine gute Wärmeübertragung ergibt sich, da der Wasserdruck die Luft aus dem Kunststoffbeutel heraus-

drückt, wodurch der Kunststoff eng gegen die Hand gedrückt wird. Die Hand wird dann entfernt und die Messung wird im nahen Infrarot ausgeführt. Die oben beschriebenen Schritte werden dann wiederholt, wobei Wasser mit einer unterschiedlichen Temperatur verwendet wird, d.h. ungefähr 38 bis 49°C (100 bis 120°F). Obgleich irgendeine Anzahl von unterschiedlichen Temperaturmessungen verwendet werden könnte, ermöglicht die obige Methode, daß die Kalibrierung bei drei unterschiedlichen Temperaturen durchgeführt wird, einschließlich einer Messung ohne Eintauchen in das Wasser.

Eine Untersuchung wurde durchgeführt, um die Wirkung der Temperaturänderung bei der optischen Absorption darzustellen, wobei getrennte Messungen im nahen Infrarot bei drei Fingertemperaturänderungen genommen wurden: (1) Hand im Kunststoffbeutel, die während 60 Sekunden in kaltes Leitungswasser (13°C) (55°F) eingetaucht war; (2) normale Hauttemperatur (kein Eintauchen in Wasser); (3) Hand in Kunststoffbeutel, der während 60 Sekunden in warmes Wasser (62°C) (103°F) eingetaucht war.

Tabelle V

	gemessene Fingertemperatur	optische Höchstabsorption	Verschiebungsgröße
kaltes Leitungswasser (13°C) (55°F)	30,8°C	972,3 nm	$\frac{972,3-971,8}{30,8-34,3} = -0,14 \text{ nm/}^{\circ}\text{C}$
ohne Eintauchen in Wasser	32,9°C	972,0 nm	
warmes Leitungswasser (62°C) (103°F)	34,3°C	971,8 nm	

Die in Tabelle V oben angegebenen Untersuchungsergebnisse stellen dar, daß sich die optische Höchstabsorption mit der Fingertemperatur mit einer Größe von ungefähr -0,14 nm/°C verschiebt.

Die Größe der Wellenlängenverschiebung, die sich aus der Fingertemperaturänderung ergibt, wird mit der Größe der Wellenlängenverschiebung verglichen, die durch Temperaturänderungen im Wasser hervorgerufen werden. Die Größe der Wellenlängenverschiebung kann aus den Daten aus Fig. 31 berechnet werden.

Spitzenwellenlänge bei 11°C = 980 nm

Spitzenwellenlänge bei 96°C = 970 nm

Verschiebungsgröße =  $980 - 970 / 1 - 96 = -0,11 / ^\circ\text{C}$

Die Untersuchungsergebnisse geben an, daß die gemessene Größe der Verschiebung im wesentlichen identisch für die Fingermessung ist, wie es für reines Wasser ist. Dies stellt dar, daß, indem eine Temperaturänderung bei der Glucosekalibration aufgezwungen wird, die Kalibration eine größere Gültigkeit bei allen Fingertemperaturen haben wird.

Obgleich die Erfindung in Verbindung mit gewissen bevorzugten Ausführungsformen beschrieben worden ist, ist sie nicht auf sie begrenzt. Abänderungen innerhalb des Bereiches der folgenden Ansprüche sind für den Durchschnittsfachmann auf dem Gebiet offensichtlich. Beispielsweise können genaue Messungen von Teilen des Körpers neben dem Handgelenk und den Fingern erhalten werden. Der verwendete Algorithmus, um die Blutbestandteilkonzentration(en) zu berechnen, kann gemäß bekannten Analysetechniken im nahen Infrarot geändert werden.

EP 91 913 253.0

FUTREX, INC.

### Patentansprüche

1. Infrarot-C-Gerät (10) für die quantitative Analyse zur nicht-invasiven Messung von Blutglukose im Blut, das in einem Körperteil eines Untersuchten vorhanden ist, das umfaßt:
  - a) eine Einleiteinrichtung einschließlich einer Quelle (16,16') von Infrarot-C-Energie, die Infrarot-C-Energie in Blut einleitet, das in einem Körperteil eines Untersuchten vorhanden ist;
  - b) eine Erfassungseinrichtung (28), die Infrarot-C-Energie erfaßt, die aus dem Körperteil austritt;
  - c) eine Positioniereinrichtung (20), mit der sowohl die Infrarot-C-Einleiteinrichtung (16,16') als auch die Erfassungseinrichtung (28) nahe an den Körperteil angrenzend positioniert werden; und
  - d) eine Verarbeitungseinrichtung (34), die ein erstes elektrisches Signal, das durch die Erfassungseinrichtung (28) erzeugt wird, zu einem zweiten Signal verarbeitet, das die Menge an Glukose anzeigt, die in dem Blut des Untersuchten vorhanden ist, dadurch gekennzeichnet, daß die Verarbeitungseinrichtung das erste Signal entsprechend einer Formel verarbeitet, die einen Temperaturterm  $K_2 T_s$  enthält, wobei  $T_s$  für die lokale Oberflächentemperatur des Körperteils steht und  $K_2$  eine Eichkonstante ist, und wobei es sich bei der Formel um eine der folgenden handelt:

$$C = K_0 + K_1 [\log I/I_A - \log I/I_B] + K_2 T_s \quad (1)$$

wobei  $C$  die Konzentration von Glukose ist, die in dem Blut vorhanden ist,  $K_0$  eine Achsenabschnittskonstante ist,  $K_1$  die Gefälllinie von

$$[\log 1/I_A - \log 1/I_B]$$

ist und  $\log 1/I_A$  und  $\log 1/I_B$  jeweils einen Wert der optischen Dichte bei entsprechenden Wellenlängen  $A$  und  $B$  darstellen;

$$C = K_0 + K_1 [\log 1/I_A - 2 \cdot \log 1/I_B + \log 1/I_C] + K_2 T_s \quad (2)$$

wobei  $K_1$  die Gefälllinie von

$$[\log 1/I_A - 2 \cdot \log 1/I_B + \log 1/I_C]$$

ist,  $\log 1/I_C$  einen Wert der optischen Dichte bei Wellenlänge  $C$  darstellt und  $C$ ,  $K_0$ ,  $\log 1/I_A$  sowie  $\log 1/I_B$  wie in Formel (1) definiert sind;

$$C = K_0 + K_1 [\log 1/I_A - \log 1/I_B] + K_2 T_s \quad (3)$$

$$[\log 1/I_D - \log 1/I_E]$$

wobei  $K_1$  die Gefälllinie von

$$[\log 1/I_A - \log 1/I_B]$$

$$[\log 1/I_D - \log 1/I_E]$$

ist,  $\log 1/I_D$  und  $\log 1/I_E$  jeweils einen Wert der optischen Dichte bei entsprechenden Wellenlängen  $D$  und  $E$  darstellen und  $C$ ,  $K_0$ ,  $\log 1/I_A$  und  $\log 1/I_B$  wie in Formel (1) definiert sind; oder

$$C = K_0 + K_1 [\log 1/I_A - 2 \cdot \log 1/I_B + \log 1/I_C] + K_2 T_s \quad (4)$$

$$[\log 1/I_D - 2 \cdot \log 1/I_E + \log 1/I_F]$$

wobei  $K_1$  die Gefälllinie von

$$\begin{aligned} & [\log 1/I_A - 2 \cdot \log 1/I_B + \log 1/I_C] \\ & [\log 1/I_D - 2 \cdot \log 1/I_E + \log 1/I_F] \end{aligned}$$

ist,  $\log 1/I_C$ ,  $\log 1/I_D$ ,  $\log 1/I_E$  und  $\log 1/I_F$  jeweils einen Wert der optischen Dichte bei entsprechenden Wellenlängen C, D, E und F darstellen und C,  $K_0$ ,  $\log 1/I_A$  und  $\log 1/I_B$  wie in Formel (1) definiert sind.

2. Analysegerät nach Anspruch 1, wobei die Energiequelle eine Vielzahl von Infrarot-C-emittierenden Dioden (16,16') umfaßt.
3. Analysegerät nach Anspruch 2, wobei die Vielzahl Infrarot-C-emittierender Dioden (16,16') sechs Infrarot-C-emittierende Dioden umfaßt.
4. Analysegerät nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei optische Filter (123), die den Optimalwellenlängenwerten für A und B für einen bestimmten Untersuchten entsprechen, in dem Gerät (10) installiert sind.
5. Nicht-invasives Verfahren für die quantitative Analyse von Blutglukose im Blut eines Untersuchten, das umfaßt:
  - a) Einleiten wenigstens eines Paares Wellenlängen mit Infrarot-C-Energie von einer Quelle (16,16') von Infrarot-C-Energie in Blut in einem Körperteil des Untersuchten, wobei das Paar Wellenlängen in dem Bereich von ungefähr 600 bis ungefähr 1100 Nanometer liegt;
  - b) Erfassen von Infrarot-C-Energie, die aus dem Untersuchten austritt, mit einem Detektor (28), der beim Erfassen von Energie, die aus dem Untersuchten austritt, ein erstes Signal erzeugt; und

- c) Verarbeiten des ersten Signals, um ein zweites Signal zu erzeugen, das die Menge an Glukose anzeigt, die im Körper des Untersuchten vorhanden ist,

dadurch gekennzeichnet, daß

das erste Signal entsprechend einer Formel verarbeitet wird, die einen Temperaturterm  $K_2 T_s$  enthält, wobei  $T_s$  für die lokale Oberflächentemperatur des Körperteils steht und  $K_2$  eine Eichkonstante ist, und wobei es sich bei der Formel um eine der folgenden handelt:

$$C = K_0 + K_1 [\log 1/I_A - \log 1/I_B] + K_2 T_s \quad (1)$$

wobei  $C$  die Konzentration von Glukose ist, die in dem Blut vorhanden ist,  $K_0$  eine Achsenabschnittskonstante ist,  $K_1$  die Gefällinie von

$$[\log 1/I_A - \log 1/I_B]$$

ist und  $\log 1/I_A$  und  $\log 1/I_B$  jeweils einen Wert der optischen Dichte bei entsprechenden Wellenlängen  $A$  und  $B$  darstellen;

$$C = K_0 + K_1 [\log 1/I_A - 2 \cdot \log 1/I_B + \log 1/I_C] + K_2 T_s \quad (2)$$

wobei  $K_1$  die Gefällinie von

$$[\log 1/I_A - 2 \cdot \log 1/I_B + \log 1/I_C]$$

ist,  $\log 1/I_C$  einen Wert der optischen Dichte bei Wellenlänge  $C$  darstellt und  $C$ ,  $K_0$  sowie  $\log 1/I_A$  und  $\log 1/I_B$  wie in Formel (1) definiert sind;

$$C = K_0 + K_1 [\log 1/I_A - \log 1/I_B] + K_2 T_s \quad (3)$$

$$[\log 1/I_D - \log 1/I_E]$$



wobei  $K_1$  die Gefälllinie von

$$\begin{aligned} & [\log 1/I_A - \log 1/I_B] \\ & [\log 1/I_D - \log 1/I_E] \end{aligned}$$

ist,  $\log 1/I_D$  und  $\log 1/I_E$  jeweils einen Wert der optischen Dichte bei entsprechenden Wellenlängen D und E darstellen und C,  $K_0$ ,  $\log 1/I_A$  und  $\log 1/I_B$  wie in Formel (1) definiert sind;

$$C = K_0 + K_1 [\log 1/I_A - 2\log 1/I_B + \log 1/I_C] + K_2 T_S \quad (4) \\ [\log 1/I_D - 2\log 1/I_E + \log 1/I_F]$$

wobei  $K_1$  die Gefälllinie von

$$\begin{aligned} & [\log 1/I_A - 2\log 1/I_B + \log 1/I_C] \\ & [\log 1/I_D - 2\log 1/I_E + \log 1/I_F] \end{aligned}$$

ist,  $\log 1/I_C$ ,  $\log 1/I_D$ ,  $\log 1/I_E$  und  $\log 1/I_F$  jeweils einen Wert der optischen Dichte bei entsprechenden Wellenlängen C, D, E und F darstellen und C,  $K_0$ ,  $\log 1/I_A$  und  $\log 1/I_B$  wie in Formel (1) definiert sind; oder

$$C = K_0 + K_1 [\log 1/I_A - \log 1/I_B] + K_2 T_S + K_3 T_A \quad (5) \\ [\log 1/I_D - \log 1/I_E]$$

wobei  $K_1$  die Gefälllinie von

$$\begin{aligned} & [\log 1/I_A - \log 1/I_B] \\ & [\log 1/I_D - \log 1/I_E] \end{aligned}$$

ist,  $K_3$  eine Eichkonstante ist,  $\log 1/I_D$  und  $\log 1/I_E$  jeweils einen Wert der optischen Dichte bei entsprechenden Wellenlängen D und E darstellen,  $T_A$  die Umgebungstemperatur des Gerätes darstellt und C,  $K_0$ ,  $\log 1/I_A$  und  $\log 1/I_B$  wie in Formel (1) definiert sind.

6. Verfahren nach Anspruch 5, wobei das wenigstens eine Paar Wellenlängen auf folgende Weise individuell für einen Untersuchten ausgewählt wird:
- a) aufeinanderfolgendes Einleiten von Infrarot-C-Energie in den Körperteil eines Untersuchten bei einer Vielzahl von Mittelwellenlängen, wobei die Vielzahl von Mittelwellenlängen durch eine konstante Wellenlänge getrennt sind;
  - b) Messen eines Glukosespiegels des Untersuchten bei einem niedrigen Glukosespiegel und Messen eines Glukosespiegels des Untersuchten bei einem höheren Glukosespiegel;  
und
  - c) Bestimmen, welche Mittelwellenlängen den größten Unterschied ergeben, anhand des Meßschritts und Verwendung der bestimmten Wellenlängen in anschließenden Messungen für den Untersuchten.

FIG. 1

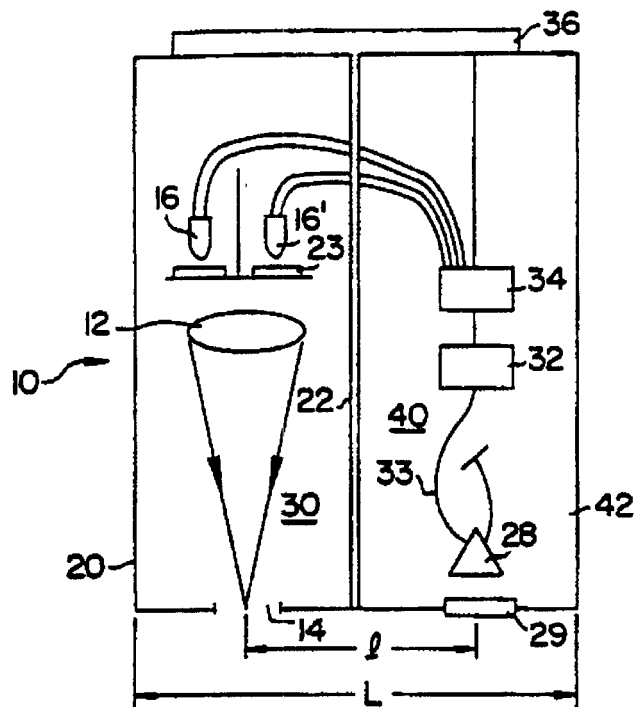


FIG. 3

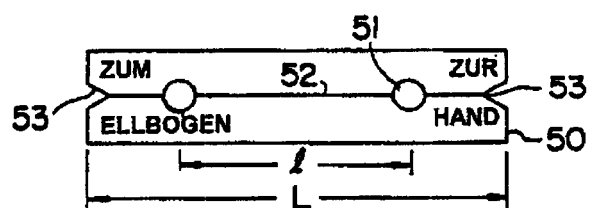


FIG. 2A

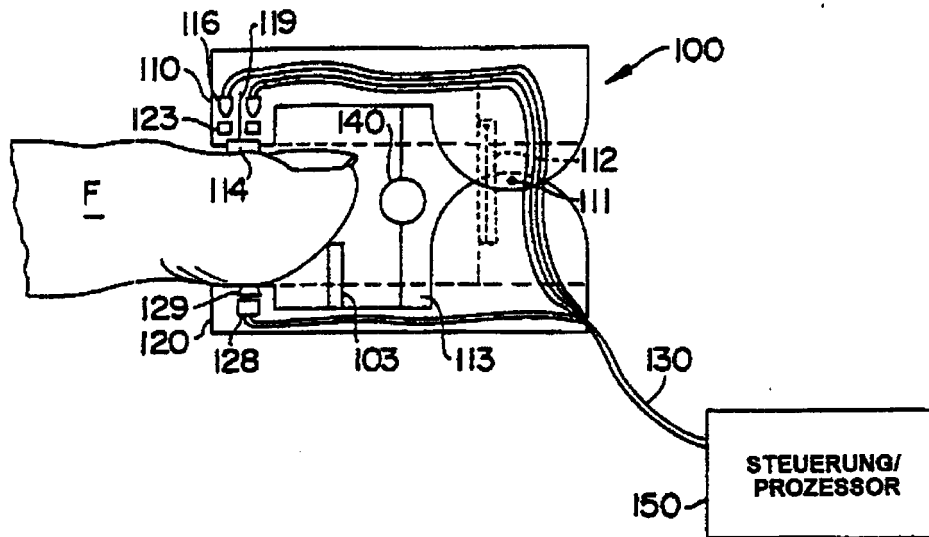


FIG. 2B

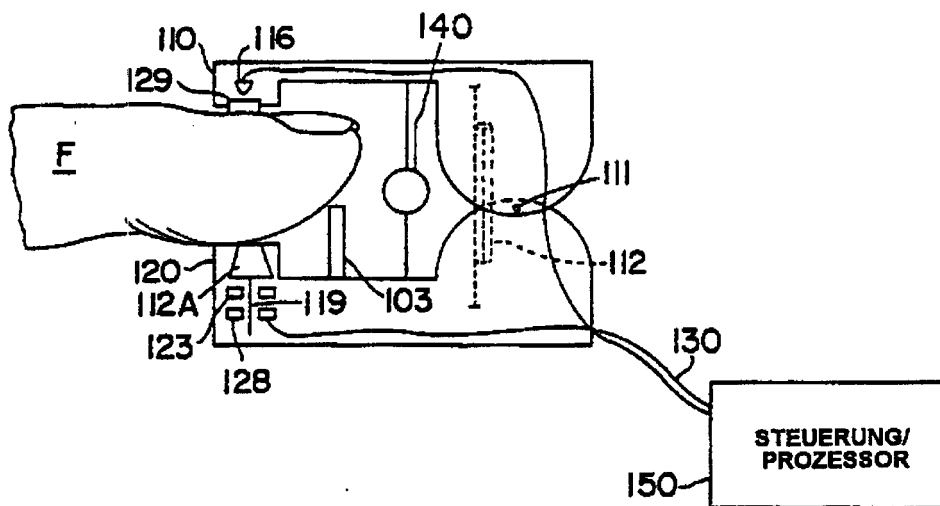


FIG. 4

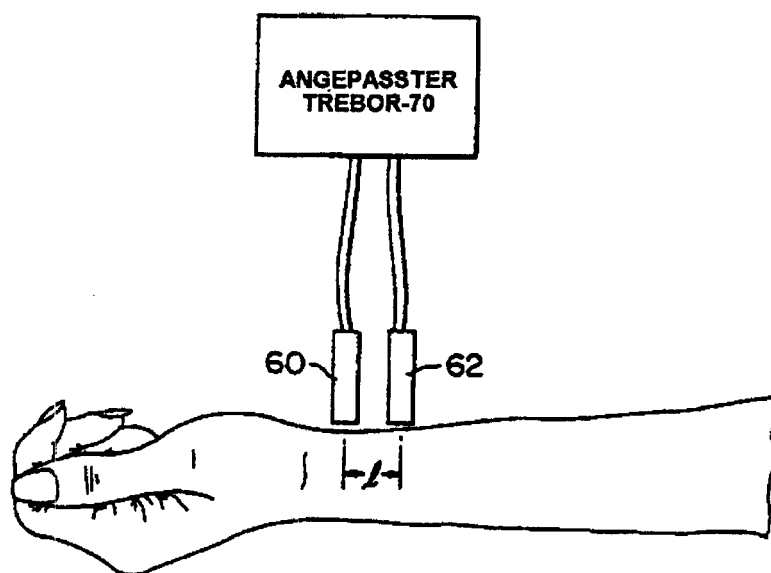


FIG. 5A

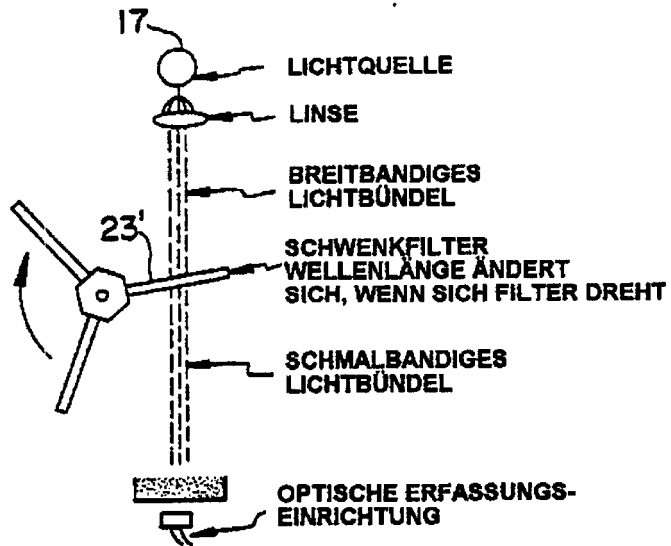


FIG. 5B

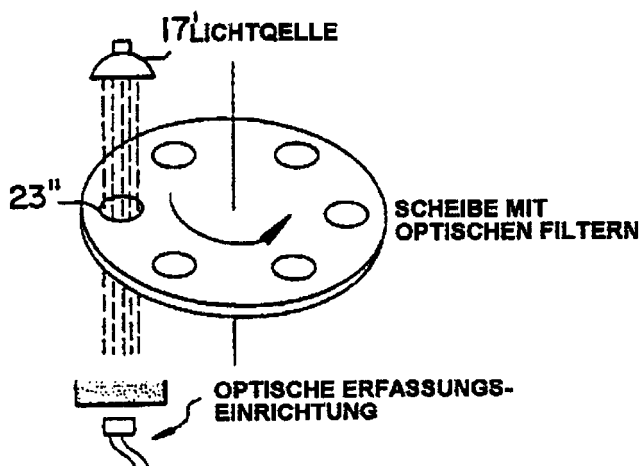


FIG. 6

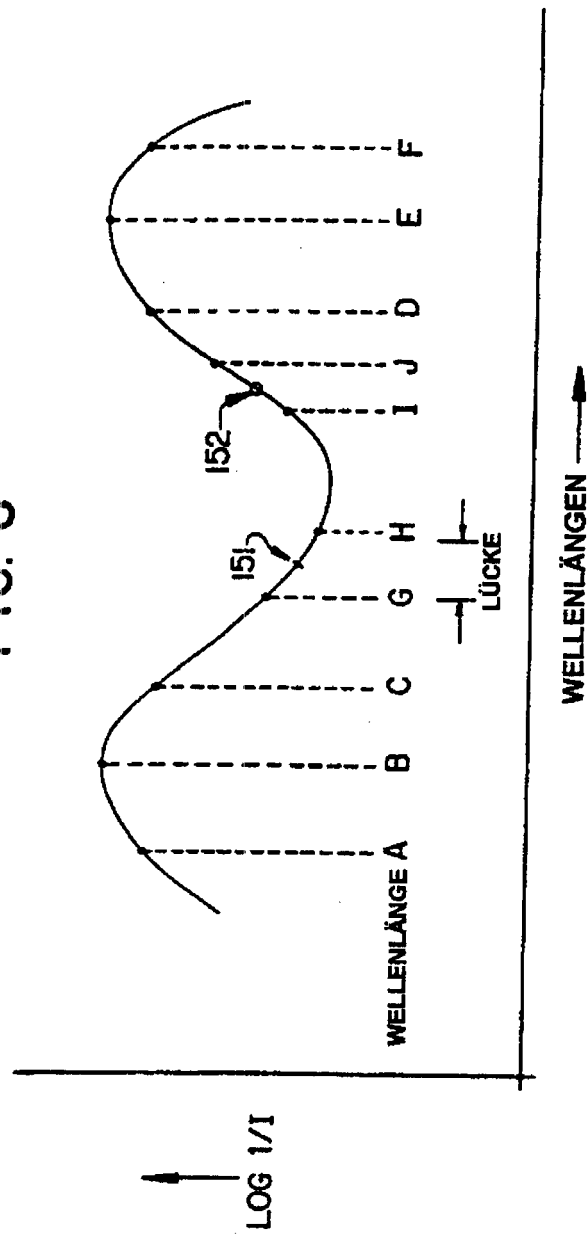


FIG. 7

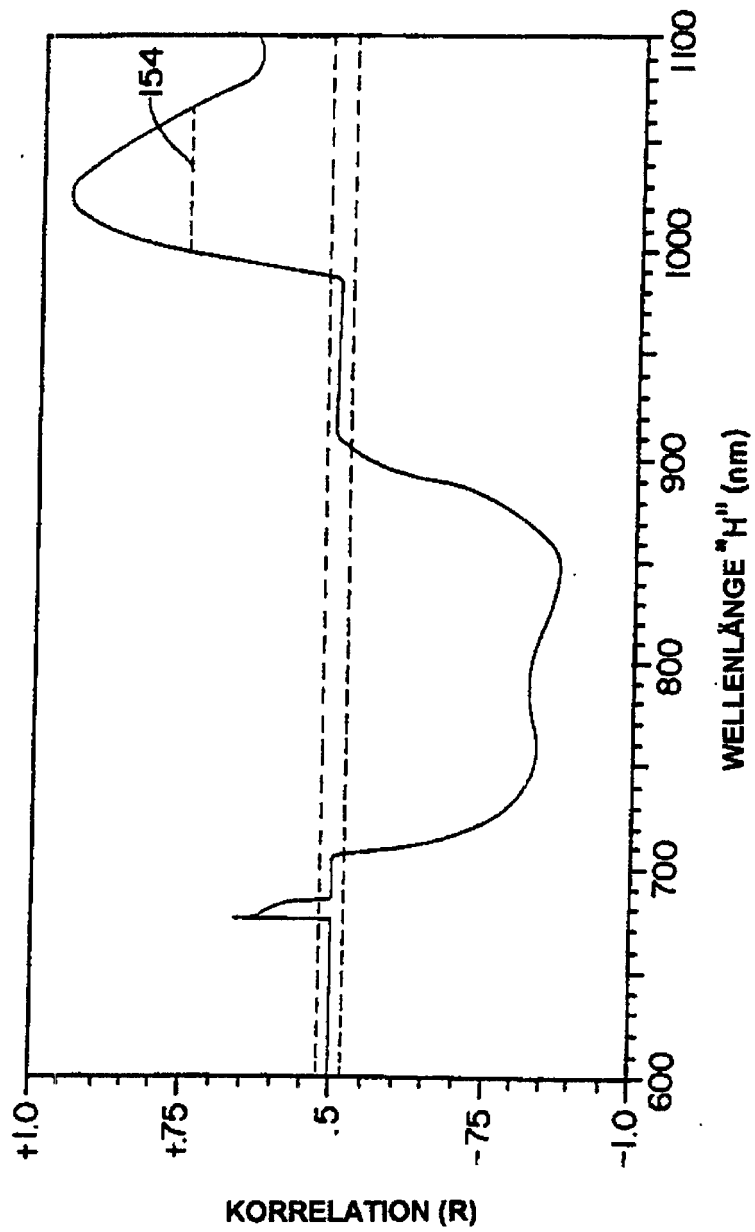




FIG. 8

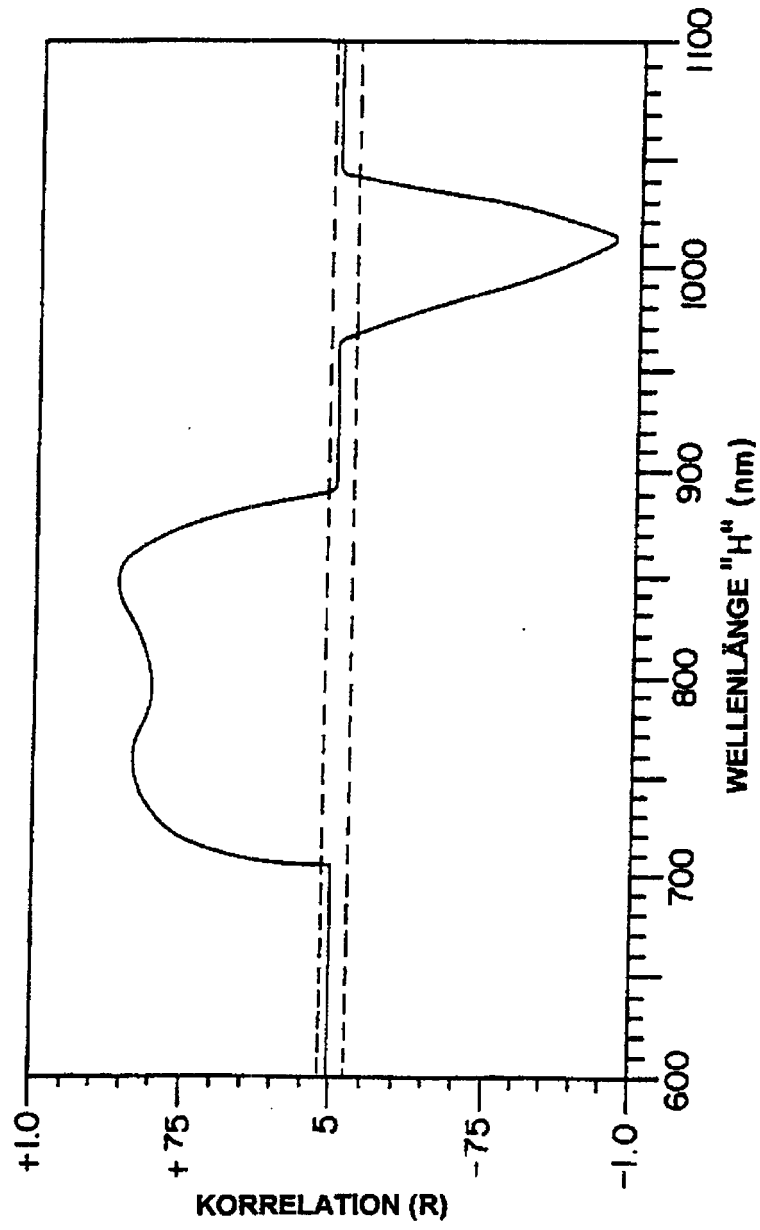


FIG. 9

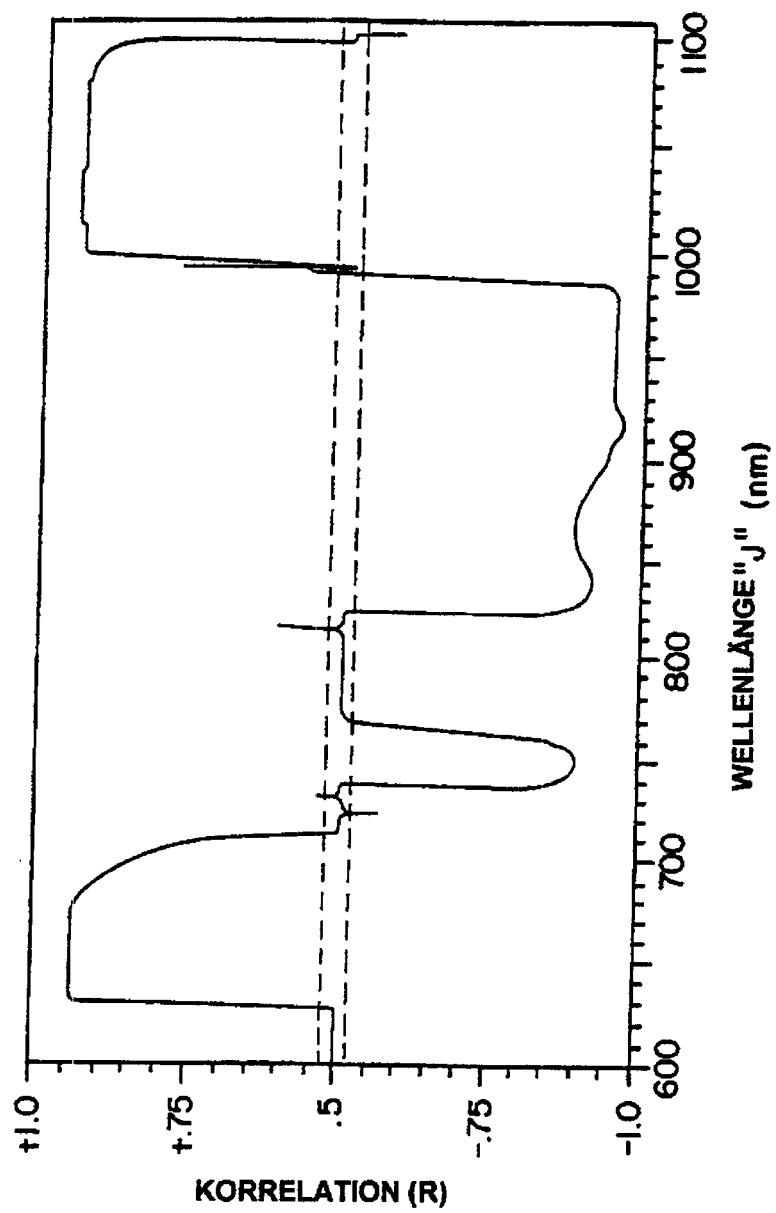


FIG. 10

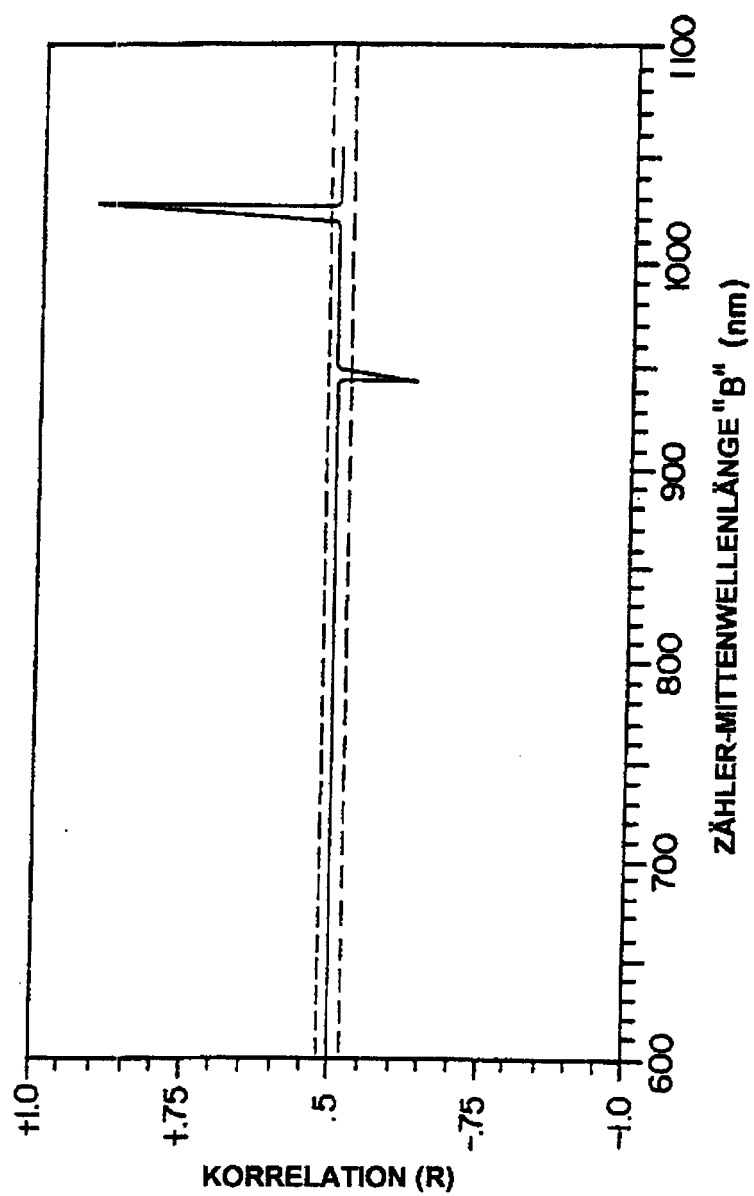
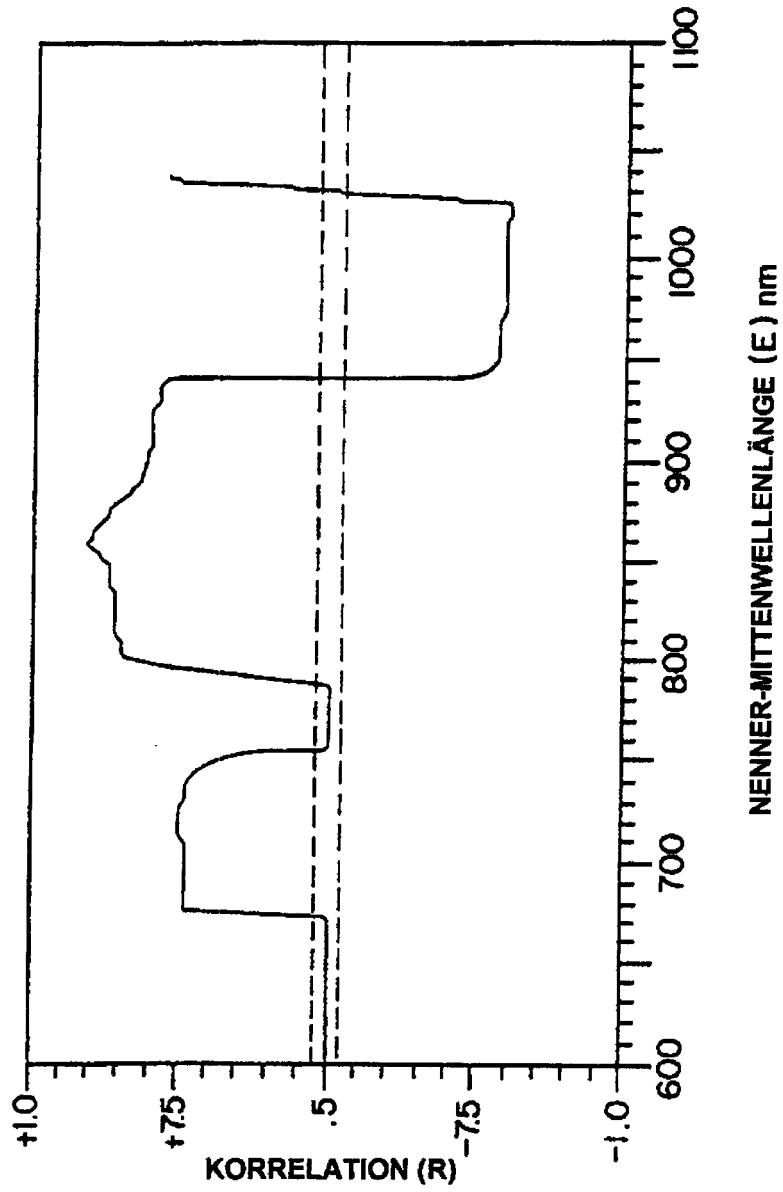


FIG. II



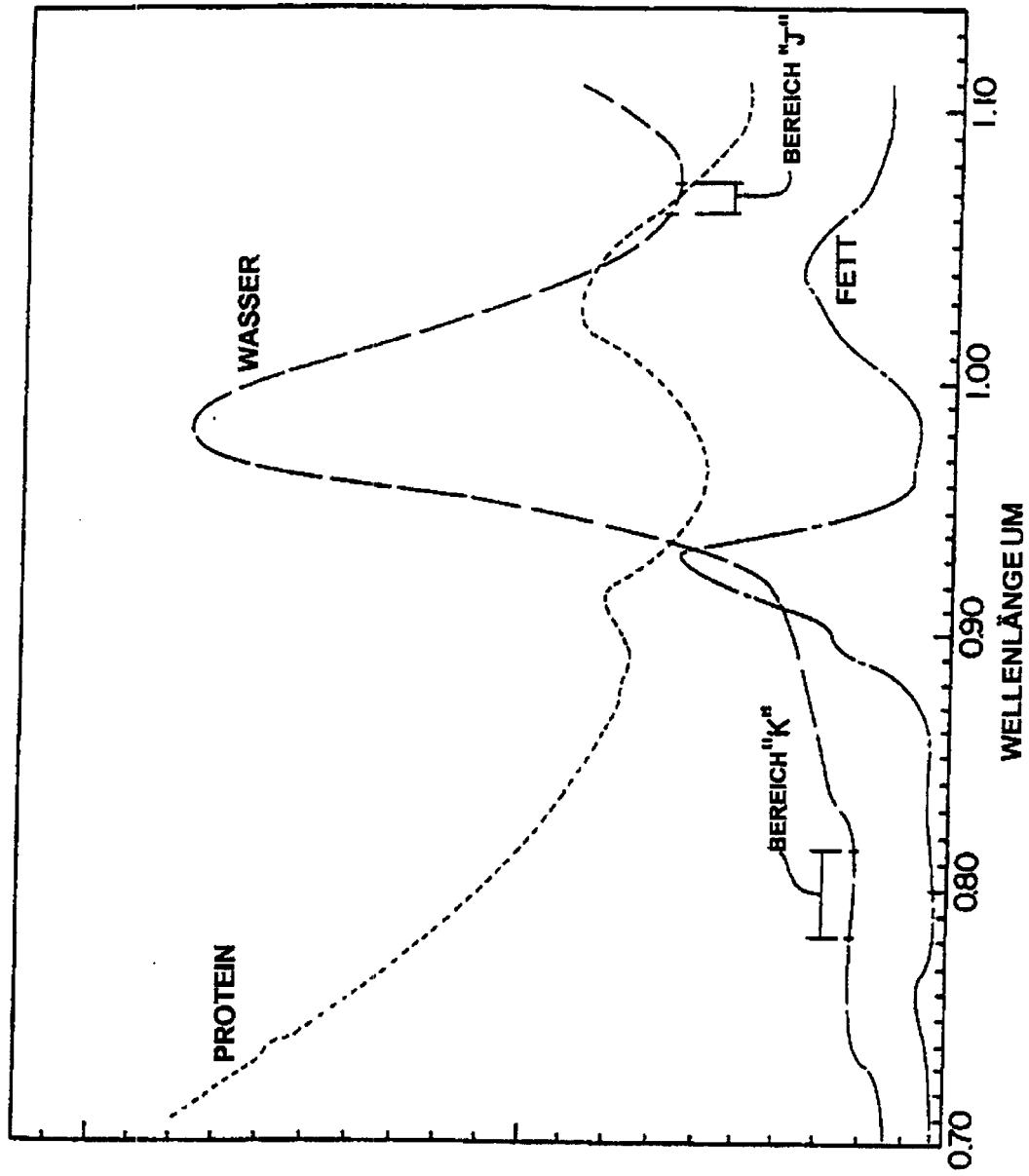
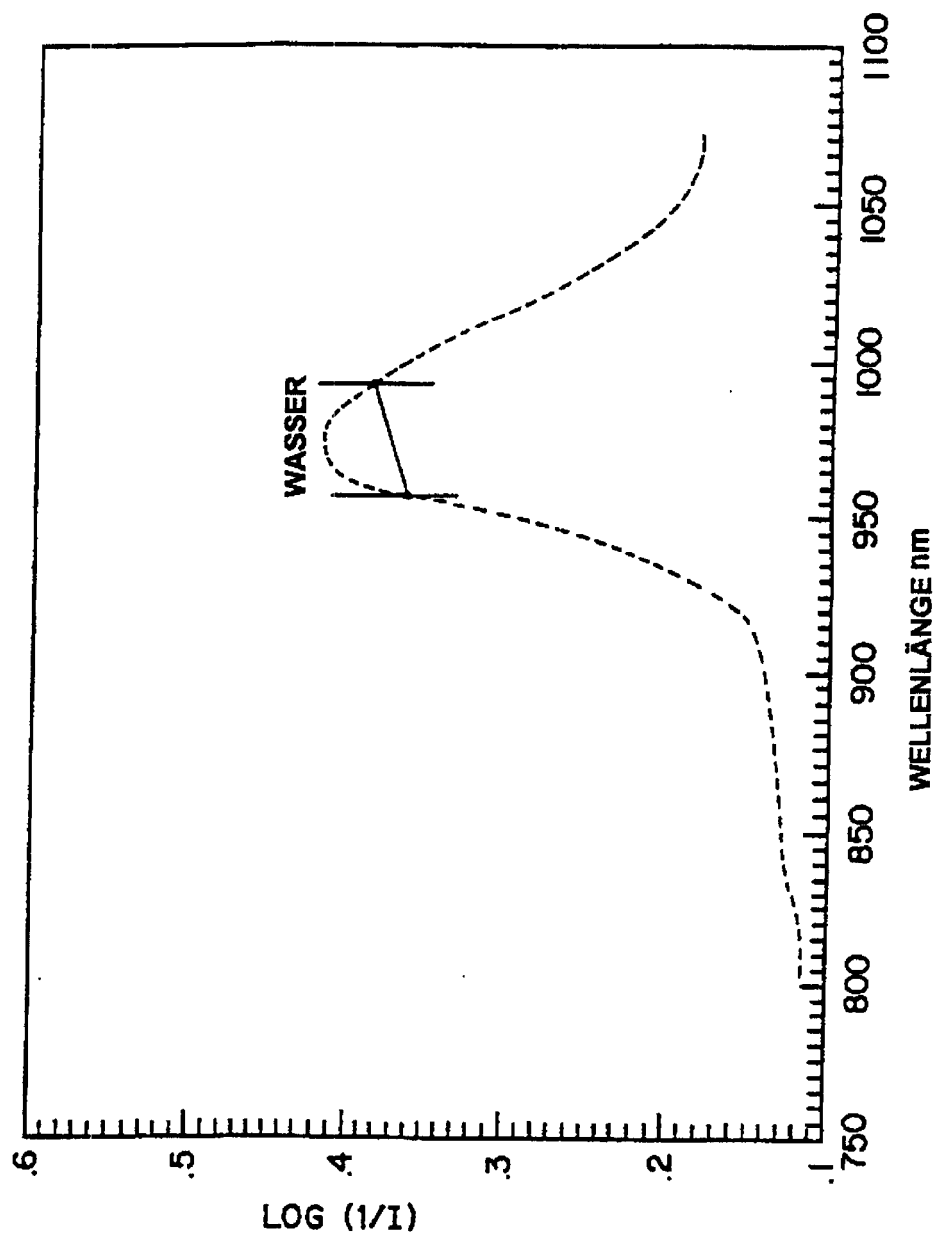


FIG. 13



13 / 27

FIG. 14

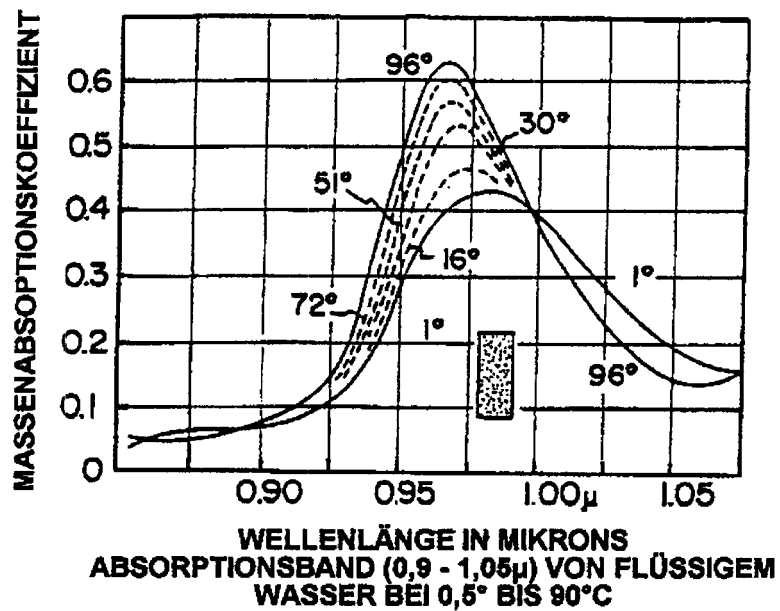


FIG. 15

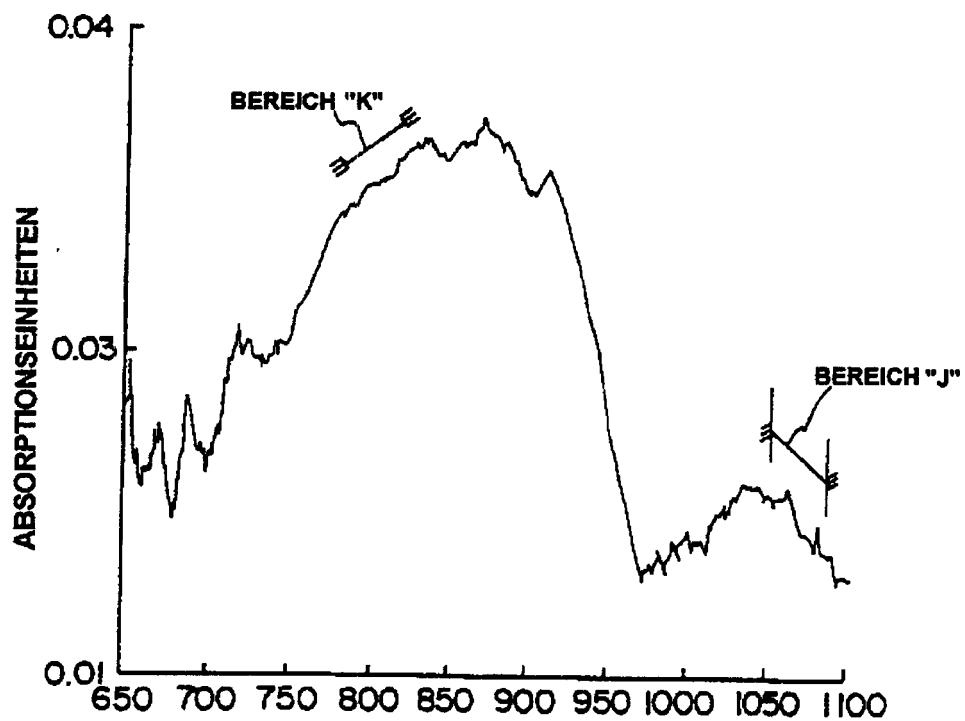


FIG. 16

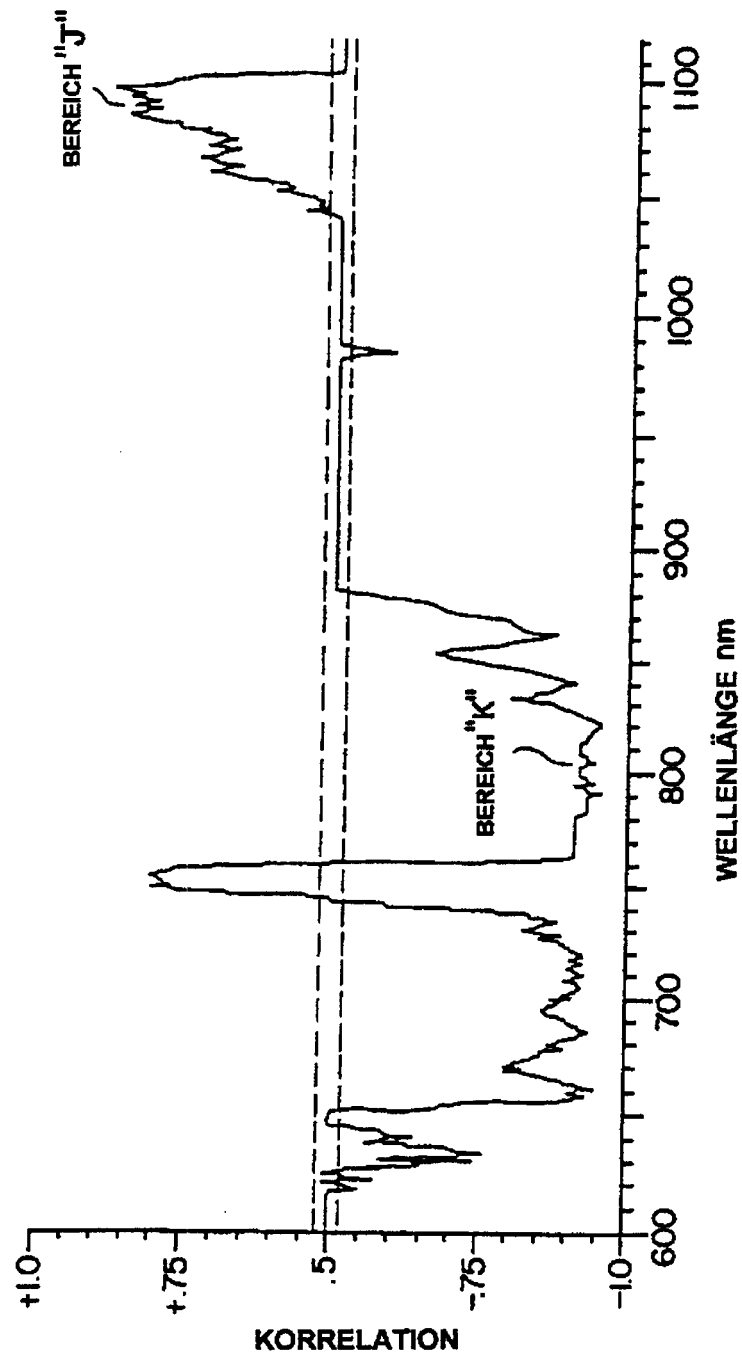




FIG. 17

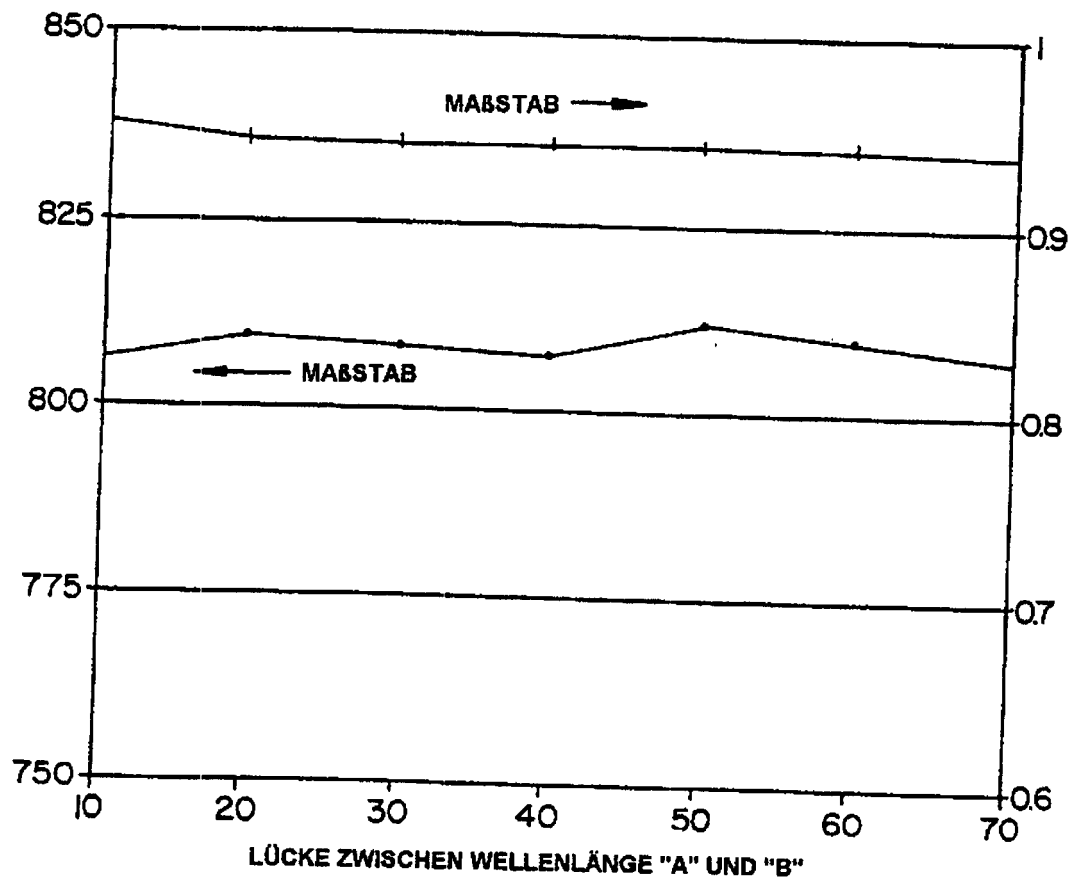


FIG. 18A

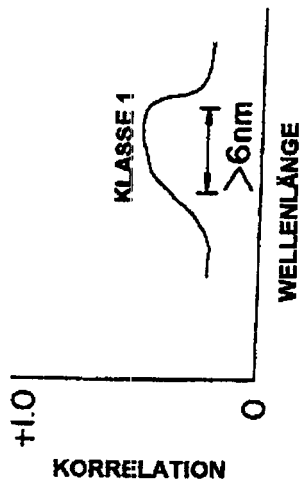


FIG. 18B

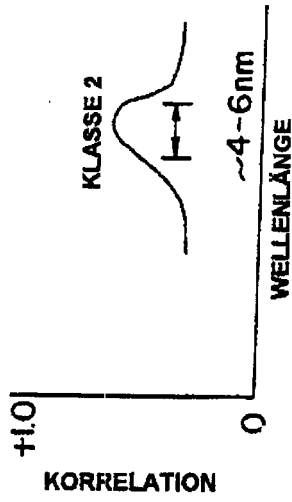


FIG. 18C

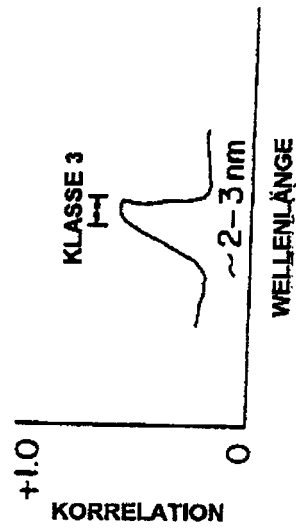


FIG. 18D

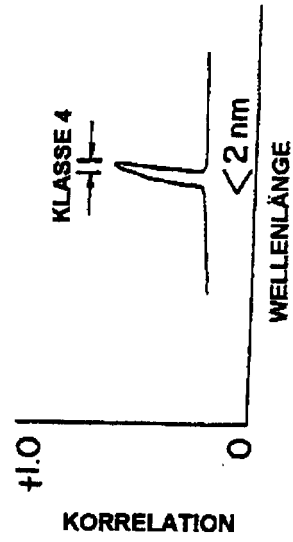




FIG. 20

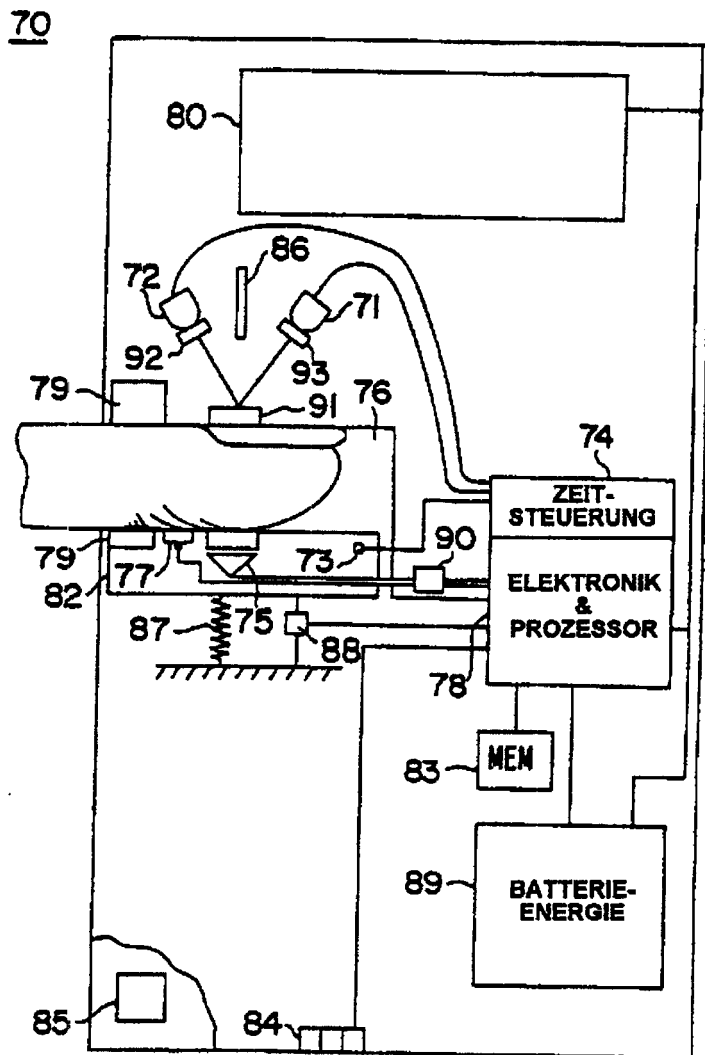


FIG. 21

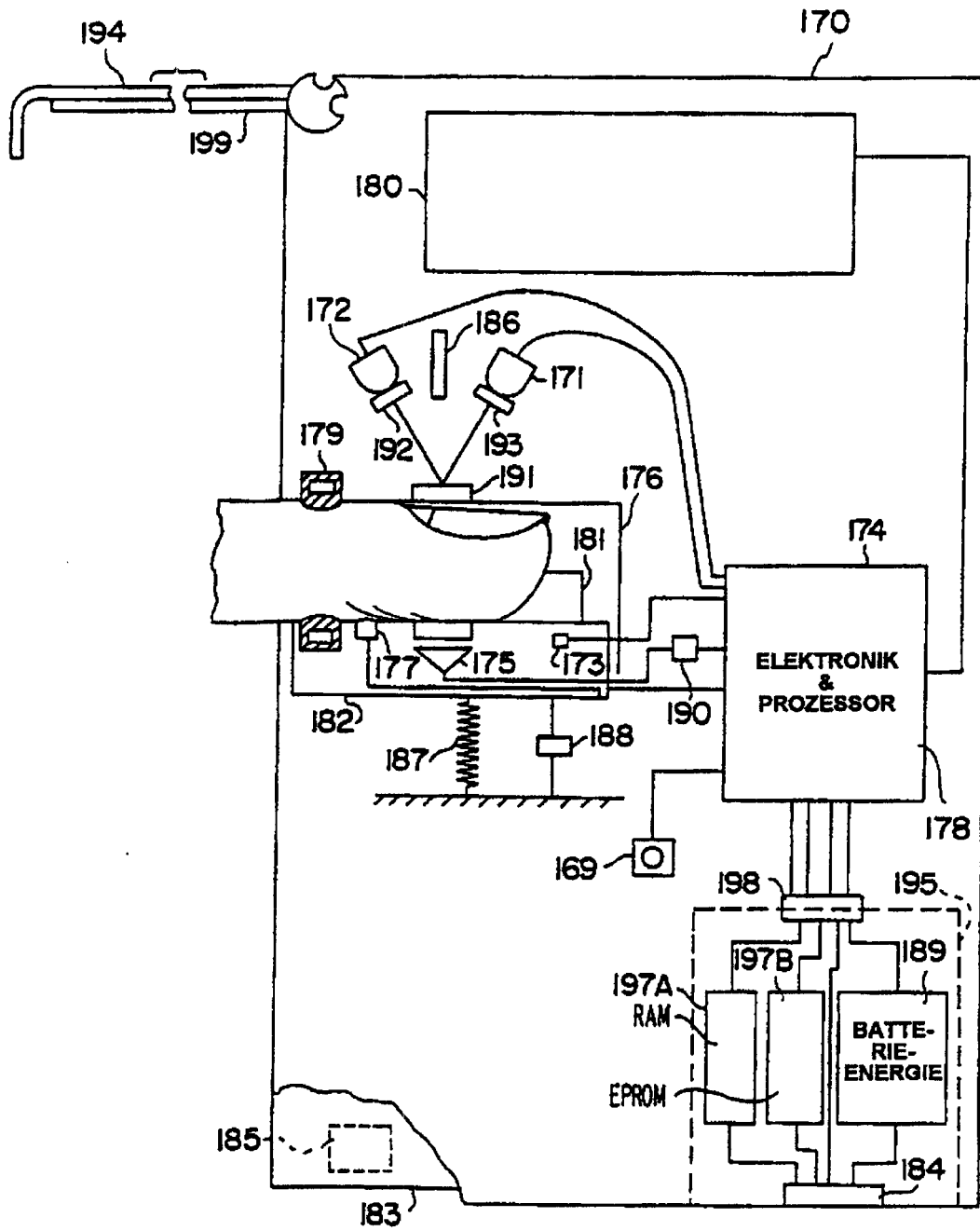


FIG. 22

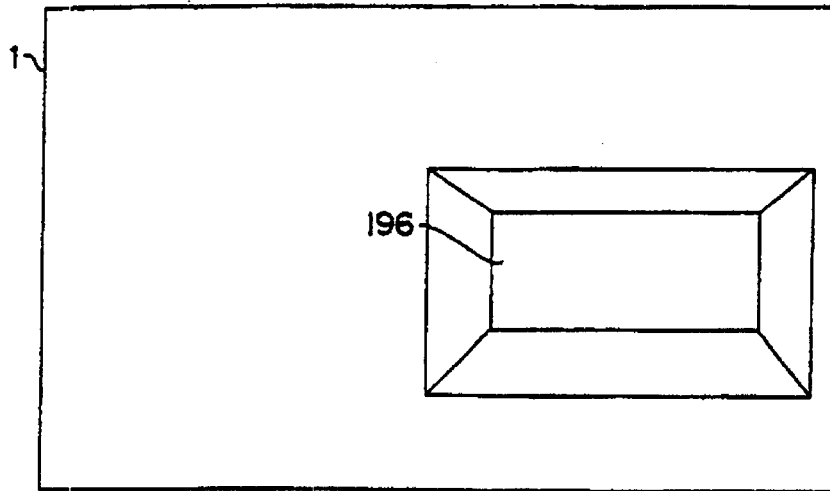


FIG. 23

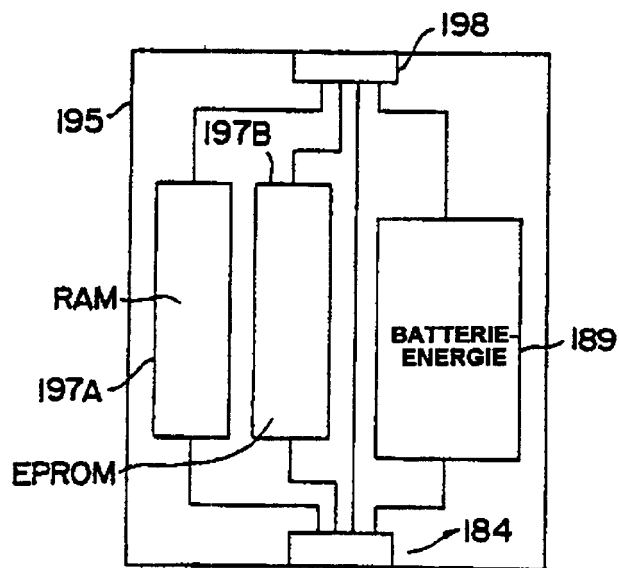


FIG. 24A

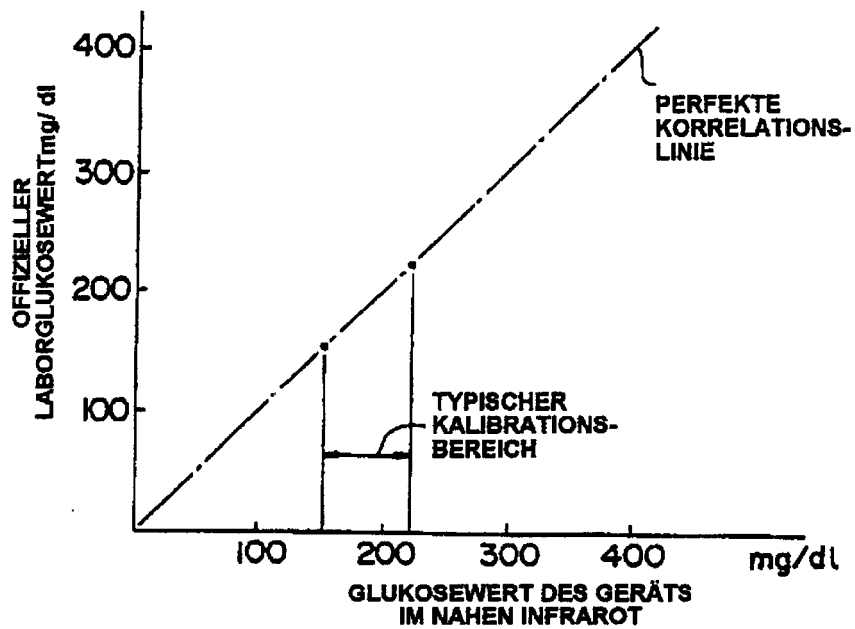


FIG. 24B

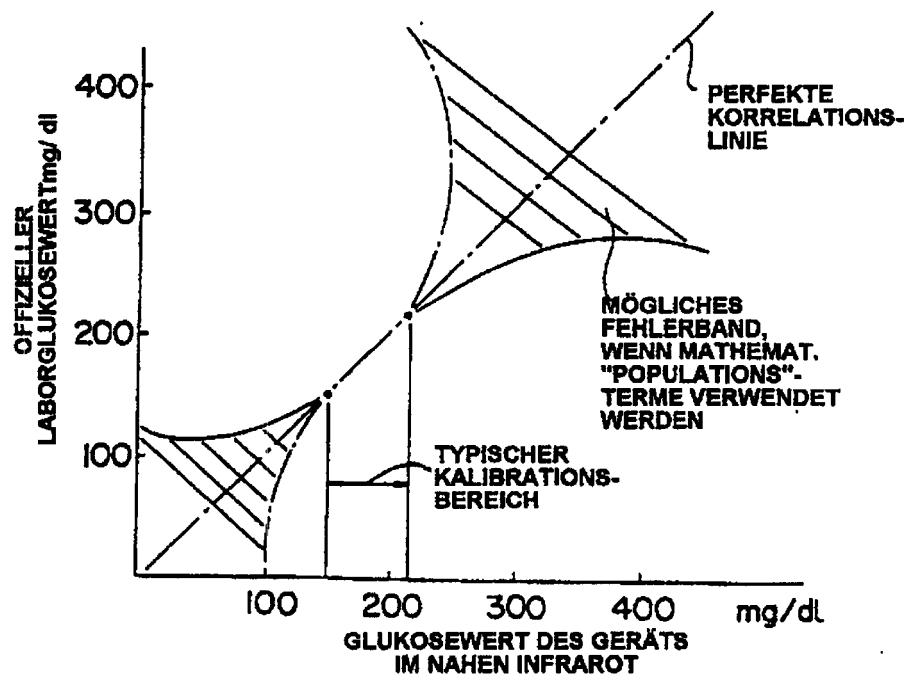


FIG. 24C

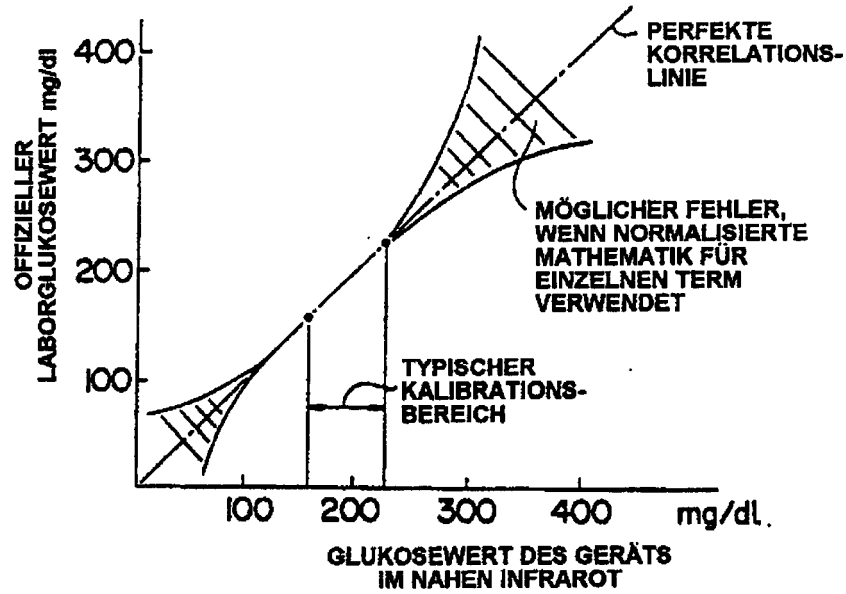
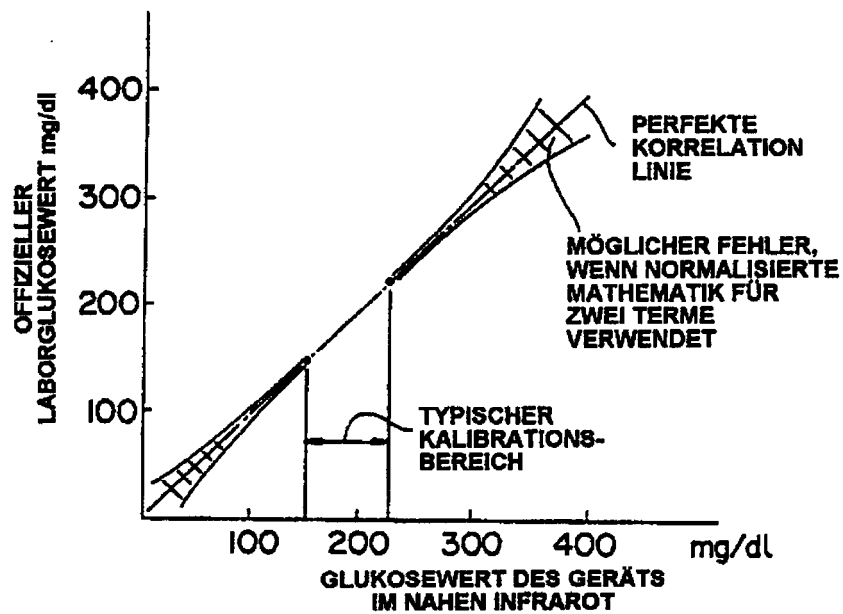


FIG. 24D





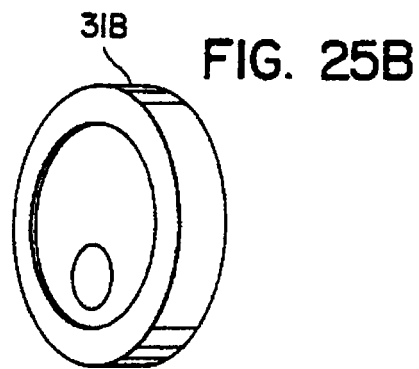
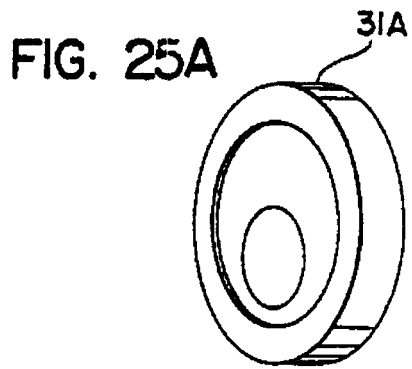


FIG. 26

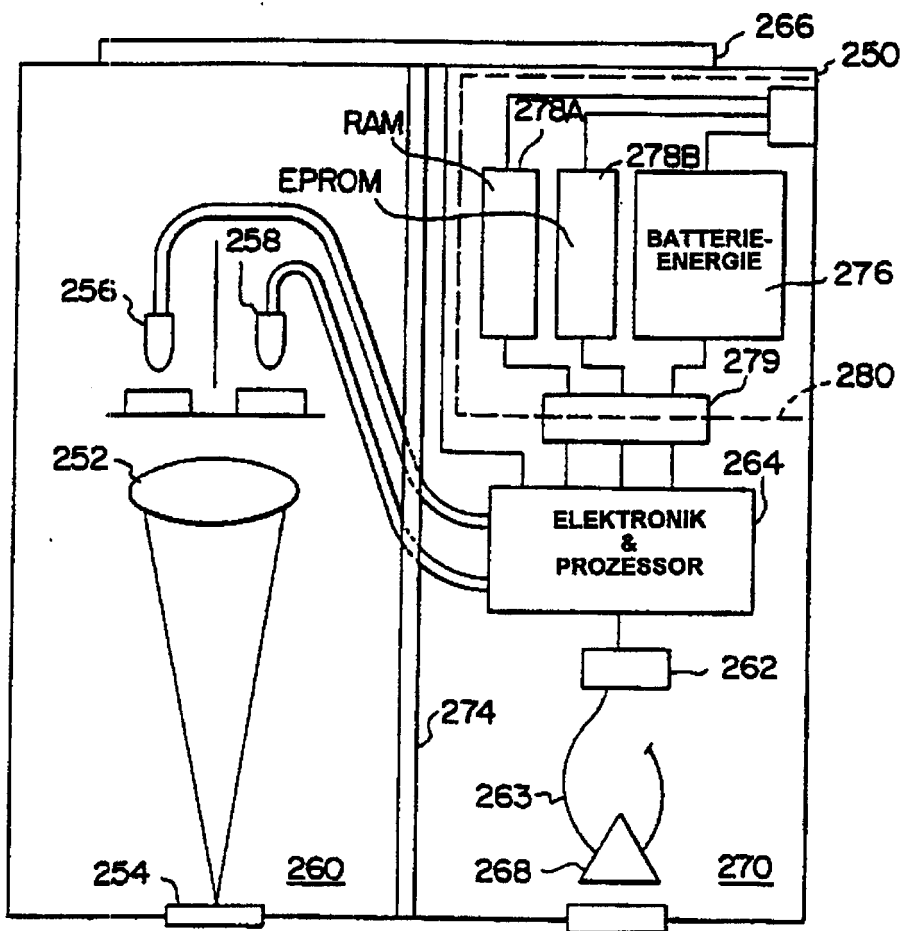


FIG. 27

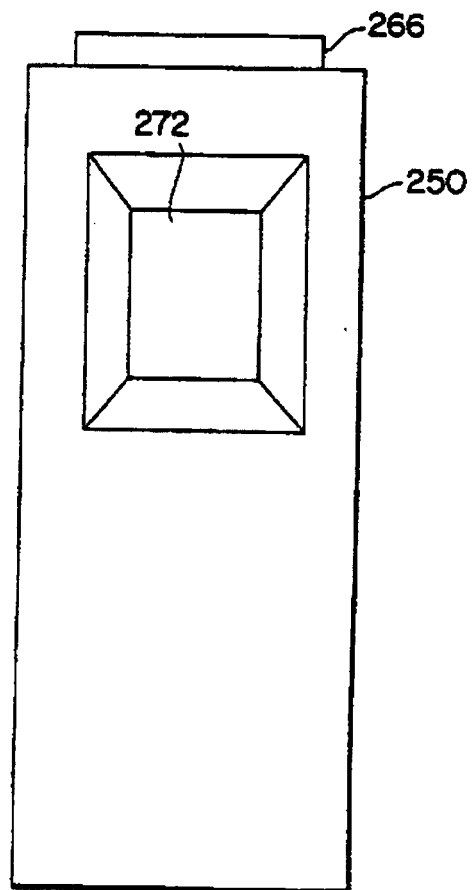


FIG. 28

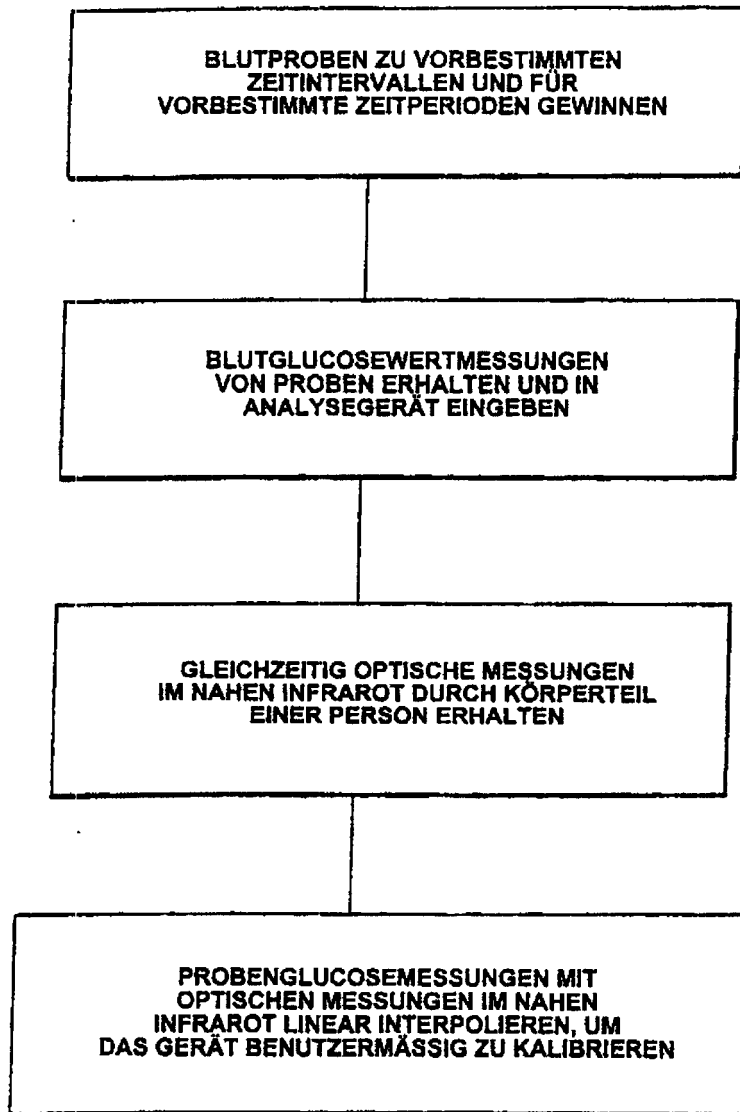


FIG. 29

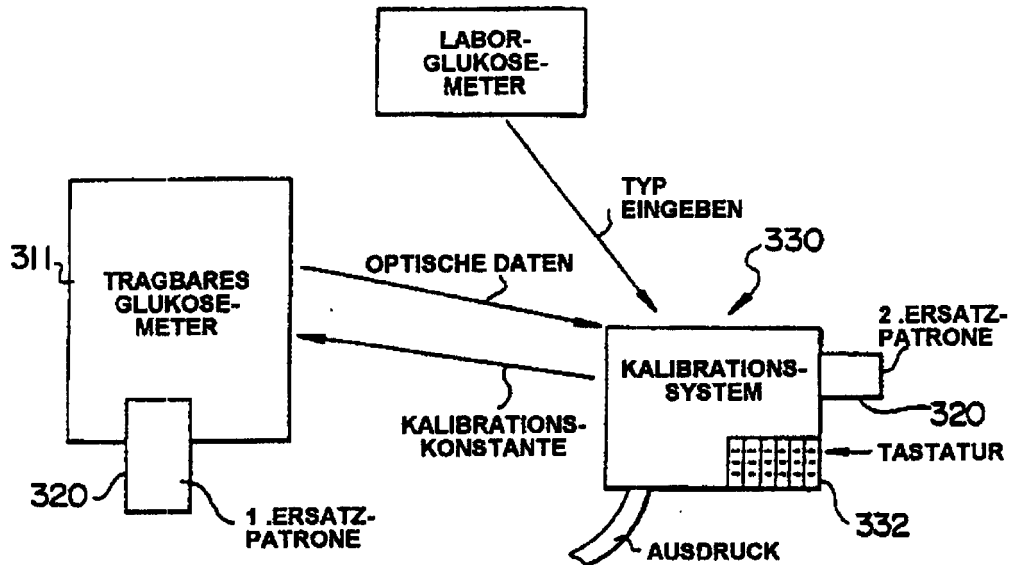


FIG. 30

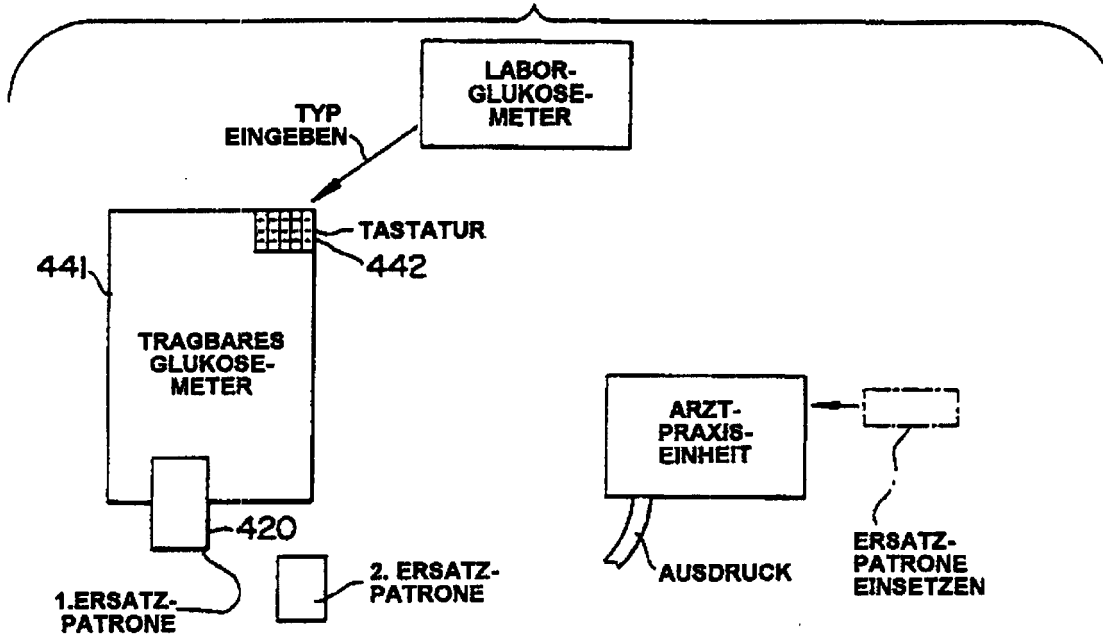


FIG. 31

